

BESTIMMUNG DES WACHSTUMSHORMONGEHALTS
IM PLASMA ÜBER 24 STUNDEN
UND IM INSULINTOLERANZTEST
BEI 19 MINDERWÜCHSIGEN KINDERN
MIT RHEUMATOIDER ARTHRITIS UND M. STILL

Adelheid Clados

1975

Aus der Universitätskinderklinik München
Direktor: Prof. Dr. K. Betke

Bestimmung des Wachstumshormongehalts im Plasma
über 24 Stunden und im Insulintoleranztest
bei 19 minderwüchsigen Kindern mit Rheumatoider
Arthritis und M. Still

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten
Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu
München

vorgelegt von
Adelheid Clados
aus
München
1975

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent:	Priv.-Doz.Dr.O.BUTENANDT
Korreferent:	Prof.Dr.K.BETKE
Dekan:	Prof.Dr.W.SPANN

Tag der mündlichen Prüfung: 116.12.1975



INHALTSVERZEICHNIS

Abkürzungsverzeichnis

Tabellenverzeichnis

Verzeichnis der Abbildungen

	Seite
I Einleitung	1
II Patientengut	2
III Methodische Angaben	11
IV Ergebnisse	14
1. Definitionen	14
2. Insulintoleranztest	16
3. Profiluntersuchung	19
4. Die Ergebnisse im einzelnen	23
5. WH-Maximum im ITT : ICGH	26
6. WH : Hormontherapie	28
7. WH : Rheumatoide Arthritis und M. Still	32
8. WH : Krankheitsaktivität	34
9. WH : Wachstumsrate	35
V Diskussion	38
1. Physiologischer und pathologischer WH-Spiegel im Plasma	38
2. Wirkungen der Corticosteroide auf das WH	42
3. WH und Grundkrankheit	48
4. Ursachen der Wachstums hemmung	51
VI Zusammenfassung	54
VII Literaturangaben	56



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Verzeichnis der Abkürzungen

ACTH : adrenocorticotropes Hormon
AZ : Allgemeinzustand
BKS : Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
BSA : Bovines Serum Albumin
BZ : Blutzucker
CRP : C-reaktives Protein
HGH : Human growth hormone
ICGH : Integrated concentration of growth hormone
ITT : Insulintoleranztest
Max.: Maximaler Wachstumshormonspiegel im ITT
Mo.: Monat
NNR : Nebennierenrinde
Nü.: Nüchtern-Wachstumshormonspiegel
Pat. : Patient
Rh.A. : Rheumatoide Arthritis
WH : Wachstumshormon
Wo. : Woche

Altersangaben : Jahre;Monate

Tabellenverzeichnis

Tab.		Seite
1.	Klinische Angaben zu den Patienten	4
2.	Angaben zum Beginn der Erkrankung	6
3.	Detaillierte Angaben zur Hormontherapie ..	7
4.	ITT von Patienten und gesunden Kindern ...	18
5.	Ergebnisse der Profiluntersuchung von Patienten und gesunden Kindern	18
6.	Die Ergebnisse der Patienten im einzelnen.	22
7.	WH-Gehalt im Plasma bei verschieden hoher Corticosteroiddosis in der Therapie	30
8.	Vergleich zwischen rheumatoider Arthritis und M. Still	33
9.	Gegenüberstellung der beiden Krankheits- formen unter Berücksichtigung der Predni- sondosis	34
10.	Wachstumsrate der Patienten. Daneben Max. WH-Spiegel im ITT, ICGH, Prednison- und ACTH-Wochendosis eingetragen	36

Verzeichnis der Abbildungen

Abb.		
1.	Wachstumsdiagramm einer Patientin	10
2.	24-Stunden-Profil einer Patientin	14
3.	ITT einer Patientin	15
4.	ITT von Patienten und gesunden Kindern ...	16
5.	Ergebnisse der Profiluntersuchung der Patienten und gesunden Kinder	19
6.	Verbindungslinien zwischen dem niedrigsten und höchsten Profilwerten der Patienten ..	21
7.	Maximaler WH-Spiegel im ITT : ICGH	27
8a.	Maximum im ITT und Prednisonwochendosis .	
b.	ICGH und Prednisonwochendosis	29
9.	WH-Konzentration bei verschieden hoher Corticosteroiddosis	30
10.	Wachstumsrate und ICGH	37

E I N L E I T U N G

Seit der Einführung der Glucocorticoide in die Therapie der rheumatischen Erkrankungen wurde der Zusammenhang zwischen Minderwuchs und Hormontherapie immer wieder diskutiert (6, 16, 41, 48, 49, 57). Eine Hemmung der Wachstumshormon(WH)-Sekretion durch die Corticosteroide (7, 11, 14, 51, 53) und antagonistische Wirkungen beider Hormone im Stoffwechsel und peripheren Gewebe (31, 38, 43) werden dafür verantwortlich gemacht. Andererseits konnten Wachstumsstörungen bei einigen Kindern mit rheumatoider Arthritis und M. Still beobachtet werden, ohne daß sie mit Corticosteroiden behandelt waren, v.a. bei frühem Krankheitsbeginn und schwerem Krankheitsverlauf (6, 41).

In vielen WH-Untersuchungen wird die WH-Sekretionsreserve der Hypophyse unter Stressbedingungen wie im Arginin- oder Insulintoleranztest (ITT) gemessen. Im Gegensatz dazu geht es in der vorliegenden Arbeit in erster Linie um die spontane basale WH-Sekretion über 24 Stunden, die unter physiologischen Bedingungen zustande kommt. Von 14 minderwüchsigen Patienten mit rheumatoider Arthritis oder M. Still wurde der natürliche WH-Gehalt am Tag und während des Schlafs untersucht und mit entsprechenden WH-Bestimmungen von 10 gesunden Kindern (12) verglichen. Bei vielen Kindern wurde auch ein ITT durchgeführt und der Anstieg des WH mit der spontan vorhandenen basalen WH-Konzentration verglichen. Die besonderen Probleme, - der Einfluß von Grundkrankheit und Corticosteroidtherapie auf die WH-Sekretion und das Wachstum, - werden besprochen. Durch die vielgestaltige Therapie der Patienten - 15 der 19 Kinder erhielten Corticosteroide und/oder ACTH in recht unterschiedlicher Dosierung - waren viele wertvolle Einzelbeobachtungen möglich.

K R A N K E N G U T

Es wurden 19 Kinder aus der Universitätskinderklinik München und der Rheumaabteilung der Kinderklinik der Inneren Mission in Garmisch ausgewählt, die an rheumatoider Arthritis oder an M.Still erkrankt waren und einen ausgeprägten Wachstumsrückstand zeigten. Die Kinder waren 7;0 bis 17;8 Jahre, durchschnittlich 11;3 Jahre alt. Mit Ausnahme von Patientin 14, deren Menarche drei Jahre zurücklag, waren die Kinder noch nicht in die Pubertät eingetreten. Auch die beiden Patienten 1 und 7 waren körperlich noch infantil, obwohl sie sich mit 16;6 und 16;2 Jahren in der Pubertät befinden sollten. Die Körpergröße der Kinder wurde mit den Normalmaßen von Tanner (50) verglichen. Sie lag bei fast allen Kindern zum Teil weit unterhalb der 3. Percentile. Die Körpergröße von Patient 6 entsprach genau der 3. Percentile, die von Patient 8 der 25. Percentile. Klinische Angaben zu den Patienten, - Alter, Diagnose und Nebendiagnose sowie der Aktivitätsgrad der Krankheit, die Krankheitsdauer und die tatsächliche Körpergröße der Patienten neben der altersbezogenen Durchschnittskörpergröße, - sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

Weil die Definitionen der rheumatischen Erkrankungen in der Literatur auseinandergehen (46), sollen die einzelnen Krankheitsbilder, an denen die untersuchten Patienten litten, kurz erläutert werden:

1. Rheumatoide Arthritis: sie entspricht der chronischen Polyarthritits, bei der die charakteristischen Gelenkbefunde im Vordergrund stehen.
2. M.Still: wurde von Stoeber u. Kölle (48, S. 232) definiert: "Wir verstehen unter Still-Syn-

drom in Erweiterung der ursprünglichen, nur 16 Fälle betreffenden Beschreibung Stills solche, die neben Zeichen hoher Aktivität (Fieberschübe, hohe BKS, positives-reaktives Protein, entzündliches Bild in der Serumelektrophorese) dauernd oder zeitweise außer den Gelenkschwellungen Lymphdrüsen- und Milzschwellung, Endo-, Myo- oder Pericarditis, Erythema exsudativum multiforme, Noduli rheumatici, Anämie oder rheumatische Kachexie zeigen."

3. Inkomplettes Stillsyndrom: rheumatoide Arthritis mit visceraler Beteiligung.

4. Stillsyndrom: Zusammenfassung von Punkt 2 und 3

5. Subsepsis-Syndrom: nach Stoeber u. Kölle (48, S. 232): "Bei der Subsepsis hyperergica können im Beginnstadium die für den M.Still charakteristischen Gelenkveränderungen weitgehend zurücktreten; langdauernde Perioden mit septischen Temperaturen bei sterilen Blutkulturen, starke Leukozytose und Neutrophilie, Carditis sowie ausgedehnte rezidivierende Exantheme herrschen vor."

Da die Krankheit in Schüben verläuft, ergeben sich wechselnde Stadien der Krankheitsaktivität: Aktivitätsstadien I - IV:

- I. Hochaktives Stadium: schlechter bis bedrohlicher Allgemeinzustand, BKS um 60 mm/Std., starke Veränderungen der Serumelektrophorese, stark positives C-reaktives Protein (CRP), schwere Anämie, Leukozytose, intermittierende Fieberschübe. Spontan- und Bewegungsschmerz sowie eventuell Erscheinungen der Syndrome Still und Subsepsis.
- II. Aktives Stadium: Allgemeinzustand etwas gebessert, BKS noch über 20 mm/Std. anhaltend, Elektrophorese noch deutlich pathologisch, CRP po-

Tab. 1. Klinische Angaben zu den Patienten.

Pat. Nr.	Name	Sex w/m	Diagnose	Nebendiagnose	Alter Jh/Mo	Krank- h.dauer Jh/Mo	Körpergröße			Ge- wicht kg	Aktivitätsstadien z.Zt.d. 1/2 Jh. Tests zuvor	
							ist cm	soll cm	Perce- ntile			
1	H-D.B.	m	Rh.Arthritis		16;6	13;6	146	173,5	<3.	41	III	III
2	R.D.	m	M.Still	Amyloidose	10;3	7;3	114	138	<3.	20	III	II-III
3	G.F.	w	inkompl.St.	Cortison- psychose	9;6	4;3	119	133,5	<3.	26,2	III	II u. II-III
4	A.G.	m	M.Still		10;2	6;0	116,5	137,5	<3.	26	III	III
5	D.G.	w	inkompl.St.		8;10	8;4	112	131	<3.	21,5	III	I-II
6	R.He.	m	Rh.Arthritis		8;5	0;9	117	128,5	= 3.	20,9	III	III
7	G.H.	m	Rh.Arthritis	Iridocyclitis	16;2	9;8	140,5	172,5	<3.	41	III	III
8	R.Hö.	m	M.Still		9;1	0;6	127	132	25.	20,5	I	I-II
9	S.J.	w	Rh.Arthritis	Iridocyclitis	8;5	7;4	104	127,5	<3.	18,2	II-III	II u. II-III
10	R.Kol.	w	Rh.Arthritis		9;3	6;10	108,5	132	<3.	18,3	II-III	II-III
11	R.Kon.	m	M.Still		12;1	11;1	118,5	148	<3.	26,5	III	III
12	E.L.	w	Rh.Arthritis		10;5	5;4	117	139	<3.	27,5	II-III	II u. II-III
13	U.P.	w	Rh.Arthritis		13;8	4;2	143	158	<3.		III	III
14	A.R.	w	Rh.Arthritis		17;8	12-13	123,5		<3.	31,6	II-III	II-III
15	A.S.	w	M.Still	Amyloidose	10;8	7;10	120	141	<3.	23	II-III	II u. II-III
16	M.S.	m	M.Still		10;7	8;7	110	140	<3.	23,8	III	II-III
17	A.V.	m	M.Still		7;0	5;1	91	120,5	<3.	16,8	II	II u. II-III
18	P.Wa.	w	Rh.Arthritis	diffuse Struma	13;7	9;1	124,5	158	<3.	26,7	II-III	II u. II-III
19	P.We	w	inkompl.St.		11;1	7-8	127,5	143	<3.	25	II-III	II-III

sitiv, mäßige Anämie. Intermittierender Spontanschmerz, Bewegungsschmerz. Dieses Stadium kann Monate bis Jahre dauern.

- III. Latentes Stadium: Allgemeinzustand deutlich gebessert, BKS noch leicht erhöht bis normal. Elektrophorese gering pathologisch bis normal. CRP negativ. Leichte Anämie oder normales Blutbild. Kein Spontanschmerz mehr.
- IV. Inaktives Stadium: außer mehr oder weniger ausgeprägten zurückgebliebenen Gelenkversteifungen kein pathologischer Befund mehr nachweisbar.

Bei 15 Kindern hatte das Leiden noch vor dem 6., bei vier Kindern zwischen dem 6. und 10. Lebensjahr begonnen. Es ist zu bemerken, daß die Erkrankung in den meisten Fällen mit hoher Aktivität eingesetzt hatte. Einzelheiten, die den Beginn der Erkrankung betreffen, sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Die Eindämmung des Krankheitsprozesses war anfänglich mit den üblichen Antirheumatika und Immunsuppressiva sowie mit lokaltherapeutischen und physikomechanischen Maßnahmen versucht worden. Wenn sich jedoch diese Therapie als nicht ausreichend erwies, um die bedrohlichen Krankheitsschübe und die starke Reaktivierungsneigung aufzufangen, oder wenn Komplikationen wie die rheumatische Iridocyclitis auftraten, mußte die obige Therapie durch NNR-Hormon-Präparate ergänzt werden. Bei vielen Kindern wurde eine Kombinationstherapie von NNR-Hormonen und ACTH angewandt.(37).

Eine Nebenerscheinung, bedingt durch die langdauernde und hohe Dosierung mit Corticoiden und ACTH war eine bei den Kindern mehr oder weniger stark ausgeprägte Pseudocushing-Symptomatik. Die

Tabelle 2. Angaben zum Beginn der Erkrankung

Patient Nr.	Alter (Jahre)	Diagnose	Aktivitäts- stadium
1	3;0	M. Still	I
2	3;0	Subsepsis	I
3	5;3	rh.Arthrit.	I-II
4	4;2	M. Still	I
5	1;6	rh.Arthrit.	I-II
6	7;8	rh.Arthrit.	III
7	6;6	rh.Arthrit.	II
8	9;0	M. Still	I
9	1;1	rh.Arthrit.	II
10	2;5	Subsepsis	I-II
11	2;7	M. Still	I
12	5;6	rh.Arthrit.	I-II
13	9;6	rh.Arthrit.	III
14	5;0	rh.Arthrit.	II
15	2;10	rh.Arthrit.	I
16	1;9	Subsepsis	I
17	1;6	M. Still	I
18	4;6	rh.Arthrit.	II-III
19	3-4	Subsepsis	I-II

Symptome äußerten sich durch Vollmondgesicht, Stammfettsucht, Übergewicht, Hypertrichose, Osteoporose und Hypertonie.

Zur Therapie wurden verschiedene, im Handel befindliche Glucocorticoidpräparate angewendet, die bei qualitativ gleicher antirheumatischer Wirkung unterschiedliche Wirkungsintensität zeigen. Um die späteren Erklärungen zur Corticosteroidmedikation verständlicher zu machen, wurden die NNR-Hormon-

Tab. 3. Detaillierte Angaben zur Hormontherapie der Patienten.

Pat. Nr.	P r e d n i s o n			NNR-Hormon- Präparat	Einzel-dosis Plan		A C T H (Depot-Synacthen ^R)		
	Behand- l.dauer Jh/Mo	mg/Wo	mg/kg Wo				Behand- l.dauer Jh/Mo	mg/Wo	Einzel-dosis Plan
1	12;9	43,75	1,1	Monocortin	2,5 mg täglich		ca 10	()	0,8 mg 2 ff Tage/Mo
2	6;10	30,6	1,5	Urbason	7,0 mg jd.2.Tag		4;10	0,6	0,3 mg 2 x / Woche
3	2;4	70,0	2,7	Deltacortril	20,0 mg jd.2.Tag		?	-	
4	5;10	48,1	1,9	Ultralan	13,75 mg jd.2.Tag		ca 4;6	0,7	0,2 mg jd.2.Tag
5	5;7	48,1	2,2	Urbason	11,0 mg jd.2.Tag		5;7	0,5	0,3 mg jd.4.Tag
6	-	-	-				-	-	
7	7 (-43Tage)	60,0	(1,5)	(Urbason)	(48 mg/Woche)		4	1,6	0,3 mg /3x/0/3x/0/
8	-	-	-				-	-	
9	5;6	37,2	2,0	Ultralan	10-11,25 mg jd.2.Tag		2,2	0,2	0,2 mg 1 x / Woche
10	4;4	26,25	1,4	Urbason	6,0 mg jd.2.Tag		ca 3;8	0,4	0,4 mg 1 x / Woche
11	8;10	30,6	1,2	Deltacortril	8,75 mg jd.2.Tag		5;0	0,5	0,5 mg 1 x / Woche
12	5;5	45,5	1,7	Deltacortril	13,0 mg jd.2.Tag		ca 5	0,2	0,2 mg 1 x / Woche
13	-	-	-				-	-	
14	-	-	-				-	-	
15	7;7	21,9	0,1	Urbason	5,0 mg jd.2.Tag		6-7	0,5	0,3 mg jd.4.Tag
16	8;4	94,5	4,0	Deltacortril	27,0 mg jd.2.Tag		1	0,7	0,2 mg jd.2.Tag
17	5;0	43,75	2,6	Urbason	10,0 mg jd.2.Tag		4;8	0,8	0,4 mg 2 x / Woche
18	8;6	8,75	0,3	Urbason	2,0 mg jd.2.Tag		6;11	0,7	0,4 mg jd.4.Tag
19	-	-	-				3-4 (ITT)	1,2	0,6 mg 2 x / Woche
							(Profil)	0,6	0,6 mg 1 x / Woche

Präparate mit Prednison verglichen. Folgendes Schema gibt die wirkungsgleichen Mengen an:

5 mg Prednison = 5 mg Prednisolon
 = 4 mg Ultralan
 = 4 mg Urbason
 = 5 mg Deltacortril
 = 5 mg Decortin
 = 2 mg Monocortin

Die Prednison- und ACTH-Dosis wurde nicht, wie üblich, auf den Tag bezogen, sondern als Wochendosis angegeben aus folgendem Grund: Die Prednison- und ACTH-Therapie muß als Einheit betrachtet werden, die Wirkungen beider Medikamente ergänzen sich. Jedes Kind hat seinen individuellen Therapieplan, seine individuelle Kombination von Prednison und ACTH. Auch der Zeitabstand zwischen Steroidmedikation und WH-Bestimmung, - er ist möglicherweise von größerer Bedeutung, - ist bei jedem Patienten verschieden. Die Angabe einer Prednison-tagesdosis würde dazu verleiten, den oben genannten Zeitfaktor gedanklich nicht zu berücksichtigen und hinter jedem Patienten einen einheitlichen Therapierhythmus zu vermuten.

Von 0 bis 12 3/4 Jahre erstreckte sich der Zeitraum der Behandlung mit NNR-Hormonen, von 0 bis 7 Jahre der der Behandlung mit ACTH. Die notwendige Erhaltungsdosis der Glucocorticoide reichte zum Zeitpunkt der Wachstumshormonuntersuchung von 0 bis 94,5 mg Prednison / Woche für die 13 tatsächlich mit Corticosteroiden behandelten Kinder. 12 der 13 Kinder bekamen die Corticosteroide jeden zweiten Tag verabreicht, die gesamte Dosis jeweils vormittags. Nur Patient 1 nahm täglich Monocortin ein. Die wöchentliche ACTH-Dosis, in Form von synthetischen Depotpräparaten (Depot-Synacthen^R) intramuskulär injiziert, reichte von 0 bis 1,6 mg.

Nur Patient 1 erhielt - im Unterschied zu allen anderen Kindern - ACTH in Form einer intravenösen Infusion, einmal im Monat an zwei aufeinanderfolgenden Tagen (37).

Vier Patienten erhielten weder Prednison noch ACTH, 13 Patienten bekamen beides kombiniert und zwei Patienten wurden nur mit ACTH behandelt: Patient 7 war nach langjähriger Zufuhr von Glucocorticoiden und ACTH 43 Tage vor dem Test auf reine ACTH-Behandlung eingestellt worden! Bei Patientin 19 war die Behandlung schon vor 4 Jahren auf Depot-Synacthen umgestellt worden.

Die vier Kinder, die bis zum Zeitpunkt der WH-Bestimmung weder mit Corticosteroiden noch mit ACTH behandelt waren, sind die Patienten 6, 8, 13 und 14. Der Krankheitsbeginn lag bei den beiden erstgenannten ein halbes bzw. ein drei-viertel Jahr zurück; Patient 8 war wegen seiner hohen Krankheitsaktivität prednisonbedürftig; die WH-Bestimmung konnte gerade zwischen Diagnosestellung und dem Beginn der Prednisontherapie durchgeführt werden. Bei Patientin 14 konnte schon drei Jahre lang auf die Corticosteroidtherapie verzichtet werden.

Über den individuellen Therapieplan der Patienten, über die Prednison- und ACTH-Wochendosis, über die Art der eingesetzten NNR-Hormonpräparate und über die Behandlungsdauer im einzelnen informiert Tabelle 3.

Abbildung 1 bringt das Wachstumsdiagramm von einem der Kinder. Nach neun-jährigem Krankheitsverlauf und langjähriger Prednison- und ACTH-Behandlung zeigt sich eine sehr starke Wachstumsretardierung.

Kontrollgruppen

Zum Vergleich der Ergebnisse des ITT und der 24-stündigen Profiluntersuchung wurde je ein Kollektiv

gesunder Kinder mit normaler Hypophysenfunktion zusammengestellt. Unter Leitung von O. Butenandt und unter den selben später beschriebenen Testbedingungen waren ITTs an 19 Kindern mit konstitutionellem oder familiärem Minderwuchs aus dem Patientengut der Universitätskinderklinik München zum Ausschluß eines Wachstumshormonmangels als Ursachs des Wachstumsrückstandes durchgeführt worden. - Das Kontrollkollektiv für die Profiluntersuchung besteht aus 10 gesunden kleinen präpubertären Kindern, die von Eder (12) untersucht worden waren. Die Zeiten der Blutentnahme liefen hier von 10 - 16, 16 - 22, 22 - 4 und von 4 - 10 Uhr. - Alle WH-Bestimmungen erfolgten im gleichen Labor.

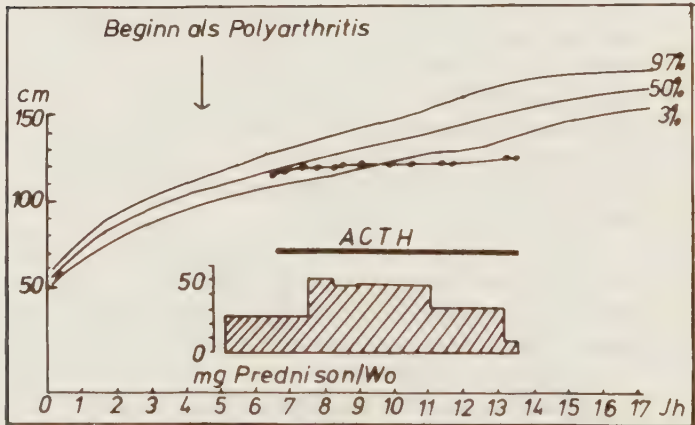


Abb. 1. Wachstumsdiagramm (nach Vogt, 53) von Patientin 18, die mit 4 1/2 Jahren an rheumatoider Arthritis erkrankt war und über Jahre hin mit Corticosteroiden und ACTH behandelt werden mußte. Körpergröße und Wachstumsrate lagen zur Zeit der WH-Untersuchung weit unter der 3. Perzentile.

M E T H O D I S C H E A N G A B E N

Durchführung der Blutentnahme über 24 Stunden

19 Kinder standen zur WH-Untersuchung zur Verfügung, Von 14 Kindern wurde ein WH-Profil über 24 Stunden ermittelt. Die Blutentnahme erfolgte mittels einer Butterfly-Kanüle, die an eine Armvene angelegt war. Alle 15 Minuten wurden genau drei Tropfen Blut in ein Sammelröhrchen eingetropft, das mit Heparin benetzt war. Zwischen den Blutentnahmen wurde der Plastikschauch der Kanüle mit heparinisierte Kochsalzlösung aufgefüllt, die turnusgemäß abgetupft wurde, bis reines Blut floß. Folgende Zeiten des Blutsammelns wurden exakt eingehalten: von 8 - 14, 14 - 20, 20 - 2 und von 2 - 8 Uhr. So waren 4 Röhrchen für die oben genannten Zeitabschnitte von 6 Stunden zu verwenden. Jedes volle Gläschen wurde bei 4°C im Kühlschrank so lange aufbewahrt, bis alle vier Röhrchen gefüllt waren. Anschließend wurde das Plasma abzentrifugiert und bei -20°C eingefroren. In einigen Röhrchen waren Zeichen einer leichten Hämolyse zu beobachten. Bei 7 Kindern fing die Blutentnahme um 20 Uhr abends an und bei 7 Kindern wurde um 8 Uhr morgens begonnen.

Die Kinder bekamen gewöhnliche Kost und sollten ihre normale Bewegungsaktivität beibehalten, um ein WH-Profil unter möglichst physiologischen Bedingungen zu erhalten. Wegen der Behinderung durch die Kanüle und die Armschiene blieben die Kinder jedoch die meiste Zeit im Bett. Der Schlaf war bei allen Kindern unruhig und oberflächlich. Tiefer Schlaf setzte im allgemeinen erst nach 24 Uhr ein. Die medikamentöse Behandlung lief nach dem bisher angewandten individuellen Plan weiter.

Durchführung des Insulintoleranztests

Bei 17 Kindern wurde ein Insulintoleranztest durchgeführt. 12 der 17 Kinder waren zugleich der Untersuchung des WH-Profiles über 24 Stunden unterzogen. Mindestens 12 Stunden vor Testbeginn mußten die Kinder nüchtern bleiben. Über eine Butterfly-Kanüle wurde 0,1 U / kg Altinsulin i.v. verabreicht. Blutproben für die WH- und Blutzuckerbestimmung wurden 20 Minuten vor sowie unmittelbar vor der Insulininjektion und alle 20 Minuten während der folgenden 2 Stunden entnommen. Nach Beendigung des Tests wurde das Plasma abzentrifugiert und eingefroren. Bei 3 Kindern stellten sich deutliche klinische Symptome einer Hypoglykämie wie Schwitzen, Durst- und Hungergefühl, Schwindel und Müdigkeit ein. Bei keinem war es notwendig, Glucose zu injizieren.

Radioimmunoassay

Das Wachstumshormon wurde radioimmunologisch mit einer Doppelantikörpermethode bestimmt. Es wurden folgende Reagenzien verwendet, die die Firma Sorin / Italien in den Handel bringt:

- 125-J markiertes HGH
- HGH-Standard, auf ± 10 % genau eingewogen
- HGH-Antiserum vom Meerschweinchen
- Precipitating-Antiserum vom Kaninchen
- Human serum albumin
- Borat-Puffer 0,13M, pH=8,4; mit 0,5 BSA

Für die Eichkurve wurden Konzentrationen von 8, 4, 2, 1, 0,5 und 0,25 ng/ml Standard-HGH hergestellt. Jede Plasmaprobe wurde dreifach angesetzt, wobei jeweils 0,1 ml Plasma bzw. Plasmaverdünnung einpipettiert wurde.

Folgende Inkubationszeiten wurden eingehalten:

Inkubation con 0,1 ml Plasma + 0,1 ml Human serum albumin mit 0,1 ml HGH-Antiserum bei 37°C über 24 Stunden. - Inkubation mit 125-J-HGH bei 37°C über 18 Stunden. - Inkubation mit Precipitating-Antiserum bei 4°C über 18 - 24 Stunden.

Die Trennung von freiem und gebundenem HGH erfolgte durch Filtration. Die Röhrchen wurden 2 mal mit Hämaccel nachgewaschen. Anschließend wurde die Radioaktivität der Filterblättchen im γ -Counter (Fa. Friessecke - Hoepfner) gemessen. Alle Röhrchen wurden jeweils 10 Minuten lang gezählt, wobei die Zählung der ganzen Serie mehrere Male wiederholt wurde. In den ersten 2 Bestimmungsansätzen wurden, - in Erwartung höherer WH-Konzentrationen, - die Plasmaproben in einer Verdünnung von 1 : 4 (0,1 ml Plasma + 0,3 ml Puffer) einpipettiert. Diese Verdünnungen bewirkten häufig WH-Konzentrationen zwischen 0 und 0,5 ng/ml, die in den ungenauen Meßbereich der Eichkurve fallen. Deshalb wurden die Plasmaproben in den späteren Bestimmungsansätzen unverdünnt oder 1 : 2 (0,1 ml Plasma + 0,1 ml Puffer) verdünnt eingesetzt. Fast alle Plasmaproben wurden mehrfach gemessen, in verschiedenen Verdünnungen und in verschiedenen Ansatzserien. So kam es, daß das Patientenplasma des öfteren aufgetaut und eingefroren wurde.

Der Variationskoeffizient, an einem Mischserum mit einem mittleren WH-Gehalt von 2,0 ng/ml kontrolliert, lag innerhalb einer Meßserie bei 12,5 % und von Serie zu Serie betrachtet bei 25,6 %. Das Mischserum war dabei in Verdünnungen zwischen 1 : 2 und 1 : 4 eingesetzt.

ERGEBNISSE

Definitionen

Im nachfolgenden Text gilt als ein Profilwert die WH-Konzentration im Plasma von 6 Stunden. Entsprechend den 4 Sammelzeiten konnten somit 4 Profilwerte bestimmt werden. Für den Mittelwert der 4 Profilwerte wird der Begriff der ICGH verwendet, der Abkürzung von Integrated Concentration of Growth Hormone. Zum besseren Verständnis sind die 4 Profilwerte und die ICGH eines Kindes (Pat.15) in der Abb.2 aufgetragen.

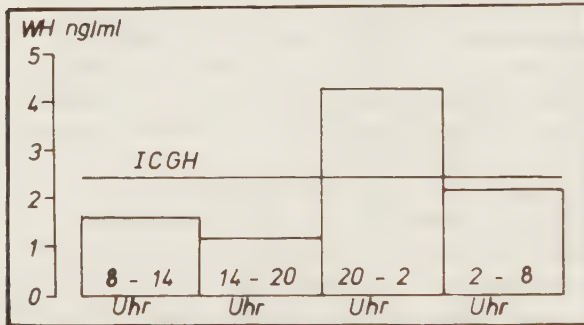


Abb.2. 24-Stunden-Profil von Patientin 15: 4 Profilwerte und ICGH.

Für die Auswertung des ITT sind drei WH-Angaben wichtig:

Nüchtern-WH-Spiegel: WH-Konzentration unmittelbar vor der Insulininjektion ("0" Minuten).

Maximaler WH-Spiegel: Höchste WH-Konzentration, die nach der Insulinbelastung erreicht wird.

Höchster Nüchtern-WH-Spiegel: Es ist bekannt, daß verschiedene Faktoren wie psychische Aufregung,

das Anlegen von Kanülen, körperliche Anstrengung u.s.w. die WH-Konzentration im Blut kurzfristig ansteigen lassen. So erklären sich die bei einigen Kindern gefundenen hohen WH-Spiegel im Blut, das 20 Minuten vor der Insulininjektion abgenommen wurde. In Abb. 3 sind die Schwankungen der WH-Konzentration im Verlauf eines ITT (Patientin 14) mit Kennzeichnung der für die Auswertung bedeutenden WH-Konzentrationen und mit den zeitlich entsprechenden Blutzuckerwerten eingezeichnet.

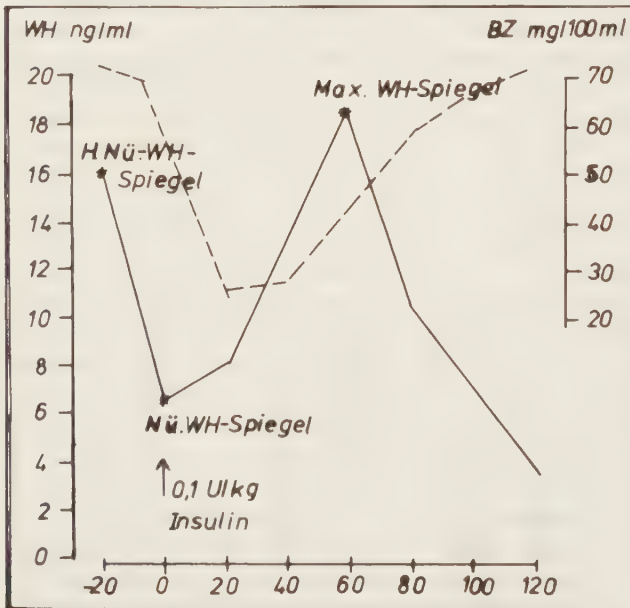


Abb.3. ITT von Patientin 14: —:WH; - - - -: Blutzucker.

Insulintoleranztest

In Tabelle 4 und Abbildung 4 sind die Ergebnisse des ITT der 17 Patienten und der 19 gesunden Kinder wiedergegeben und miteinander verglichen. In der Gruppe der gesunden Kinder wurden im ITT durchschnittlich höhere WH-Konzentrationen gemessen als in der Gruppe der Patienten. In Hinblick auf den maximalen WH-Spiegel ist der Unterschied zwischen beiden Kollektiven beinahe signifikant.

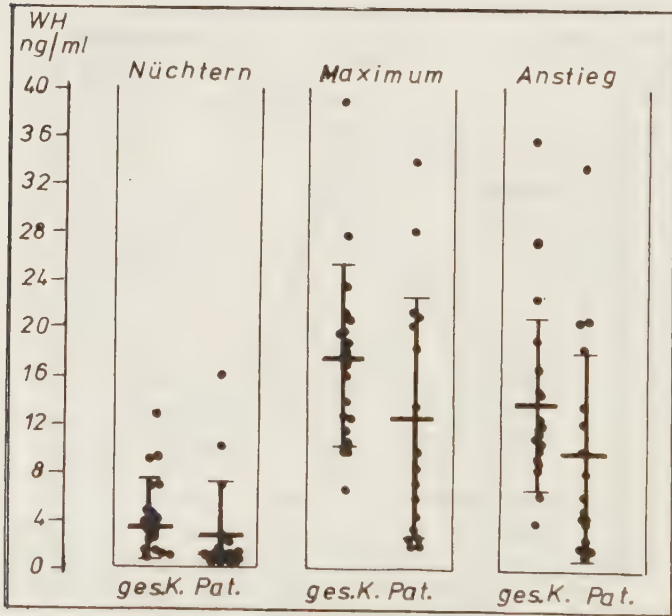


Abb.4. ITT: Nüchtern-WH-Spiegel, Maximaler WH-Spiegel und Anstieg des WH vom Nüchternwert zum Maximalwert bei 19 gesunden Kindern und 17 Patienten.

Wie die Abbildung 4 zeigt, erreichten 18 der 19 gesunden Kinder einen WH-Anstieg auf Werte zwischen 10,2 und 39,6 ng/ml und nur in einem Fall lag das WH-Maximum mit 6,5 ng/ml unter 10,0 ng/ml.

Anders bei den Patienten: Nur 8 von 17 Kindern, also knapp die Hälfte, erreichten im Stimulations-test WH-Konzentrationen über 10,0 ng/ml, im Durchschnitt 21,2 ng/ml, vergleichbar den Ergebnissen gesunder Kinder. Bei drei der 17 Patienten wurden WH-Maxima von 6,2; 7,4 und 8,6 ng/ml gemessen. Bei 6 Patienten lag das WH-Maximum unter 5 ng/ml! Wenn von dem einen Fall abgesehen wird (Patientin 15), in dem eine normale WH-Sekretion aufgrund der Profiluntersuchung angenommen werden kann, sind es insgesamt 5 der 17 Patienten, die durch einen subnormalen WH-Anstieg (Maximum unter 5 ng/ml) auffallen.

Die Einzelergebnisse der kranken Kinder zum ITT, Blutzuckerabfall und zur Profiluntersuchung sind in der Tabelle 6 zusammengestellt.

Zum Blutzucker-(BZ)-Abfall ist folgendes zu sagen: Innerhalb der ersten 20 bis 40 Minuten nach der Insulininjektion erreichten alle Patienten ihren größten BZ-Abfall. Bei 11 der 17 Kinder fiel der BZ um mehr als die Hälfte des Nüchtern-BZ-Spiegels auf Werte zwischen 13 und 58 mg/100ml ab. Bei 5 Kindern lag das Minimum des BZ-Spiegels bei 60 bis 70 % des Ausgangswertes, und zwar bei BZ-Werten zwischen 47 und 81 mg/100ml. Im Gegensatz zu manchen Autoren (14, 20) läßt sich keine Korrelation zwischen dem Ausmaß des BZ-Abfalls und dem des WH-Anstiegs erkennen. Beispielsweise wurde bei Patientin 19 mit dem höchsten WH-Anstieg aller kranken Kinder ein BZ-Abfall von nur 29 % auf einen BZ-Spiegel von 81 mg/100ml gemessen. Gleiches ist

Tabelle 4. Wachstumshormonspiegel im IIT

	17 Patienten	19 gesunde Kind.	Signifikanz
Nüchtern (ng/ml)	2,6 ± 4,4	3,4 ± 2,7	0,4 < p < 0,5
Maximum (ng/ml)	12,4 ± 10,1	17,7 ± 7,6	0,05 < p < 0,1
Anstieg (ng/ml)	9,8 ± 8,9	14,2 ± 7,6	p = 0,1
			nicht signifikant
			nicht ganz signi.
			nicht signifikant

Tabelle 5. Wachstumshormon im 24-Stunden-Profil. (WH in ng/ml).

	13 Patienten	10 gesunde Kind.	Signifikanz
8 - 14 Uhr	1,3 ± 1,3	2,0 ± 1,3	0,3 > p > 0,2
14 - 20 Uhr	1,0 ± 1,3	3,6 ± 1,8	p < 0,001
20 - 2 Uhr	1,7 ± 1,9	4,4 ± 1,8	p < 0,005
2 - 8 Uhr	1,8 ± 1,4	2,5 ± 2,2	0,4 > p > 0,3
IOGH	1,6 ± 1,2	3,2 ± 1,3	p = 0,005
			nicht signifikant
			hoch signifikant
			hoch signifikant
			nicht signifikant
			hoch signifikant

in der Grippe der gesunden Kinder zu beobachten, in der nur in 11 von 19 Fällen ein BZ-Abfall um mehr als 50 % registriert wurde.

Profiluntersuchung

Tabelle 5 und Abbildung 5 bringen die Ergebnisse der Profiluntersuchung. Die Mittelwerte von 13 kranken Kindern, deren 24-Stunden-Profil bestimmt werden konnte, sind mit denen von 10 gesunden Kindern verglichen. Die Untersuchungsergebnisse einer weiteren Patientin (Pat. 13), die außergewöhnlich hoch ausgefallen waren, wurden nicht berücksichtigt. Der Mittelwert des Patien-

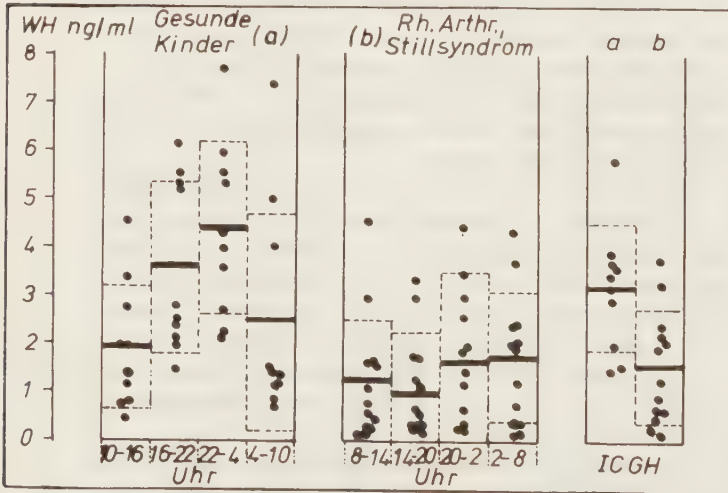


Abb.5. Profiluntersuchung: 4 Profilwerte und ICGH von 10 gesunden und 13 kranken Kindern. Bei den Patienten fehlender Anstieg des WH in den Sammelzeiten von 14 - 20 Uhr und von 20 - 2 Uhr.

tenkollektivs wäre stark angehoben und damit das eigentliche Ergebnis der WH-Untersuchung verfälscht worden. Die einzelnen Ergebnisse der 14 Patienten sind in Tabelle 6 zusammengefaßt.

Ebenso wie beim ITT kann festgestellt werden, daß die Mittelwerte im Kollektiv der kranken Kinder niedriger ausfallen als bei den gesunden Kindern. Besonders auffällig ist der Unterschied der WH-Konzentration im Plasma aus den Sammelzeiten von 14 - 20 Uhr ($p < 0,001$) und von 20 - 2 Uhr ($p < 0,005$), - er ist hoch signifikant, - während kein signifikanter Unterschied in den zwischen 2 und 8 Uhr ($0,4 > p > 0,3$) und zwischen 8 und 14 Uhr ($0,3 > p > 0,2$) entnommenen Plasmaproben bezüglich des WH-Gehalts besteht. Der Mittelwert der ICGH der einzelnen Kinder beträgt im Patientenkollektiv 1,6 ng/ml. Er ist hoch signifikant niedriger als der aus der Gruppe der gesunden Kinder, der bei 3,2 ng/ml liegt.

Von 1,5 bis 5,9 ng/ml erstreckt sich der Bereich der ICGH der 10 gesunden Kinder. In 6 Fällen lag der mittlere WH-Gehalt über 24 Stunden über 3 ng/ml; dieser Wert wurde nur von 3 der 14 Patientenkinder überschritten (mit 3,3; 3,8 und 6,7 ng/ml). Bei 6 der 14 Patienten lag der ICGH-Wert unter 1 ng/ml, bei 3 Kindern sogar unter 0,5 ng/ml. Die übrigen 5 Kinder kamen auf ICGH-Werte zwischen 1,0 und 3,0 ng/ml.

Im Gegensatz zu den gesunden Kindern lassen die 4 Profilmittelwerte des Patientenkollektivs keinen nennenswerten Tagesrhythmus erkennen. Bei der Betrachtung der Einzelwerte der Patienten ergeben sich jedoch sehr wohl individuelle Tagesschwankungen, ebenfalls mit Maxima während der Schlafzeit, d.h. der Zeit zwischen 20 - 2 und 2 - 8 Uhr.

In Abbildung 6 ist jeweils der niedrigste mit dem höchsten der 4 Profilwerte verbunden. Es fällt auf, daß die Steigung der Verbindungslinien bei den Patienten in der Mehrzahl der Fälle flacher verläuft als in der Gruppe der gesunden Kinder. Ein zweites ist bemerkenswert: bei jedem gesunden Kind beträgt der höchste der 4 Profilwerte mehr als 2,0 ng/ml - ein Wert, der von 6 Patienten nicht erreicht wurde. Weiterhin wurde bei 7 der 10 gesunden Kinder eine WH-Konzentration von 5,0 und mehr ng/ml zumindest in einer der 4 Plasma-proben gemessen, während alle kranken Kinder mit Ausnahme von Patientin 13 unter dem genannten Wert blieben.

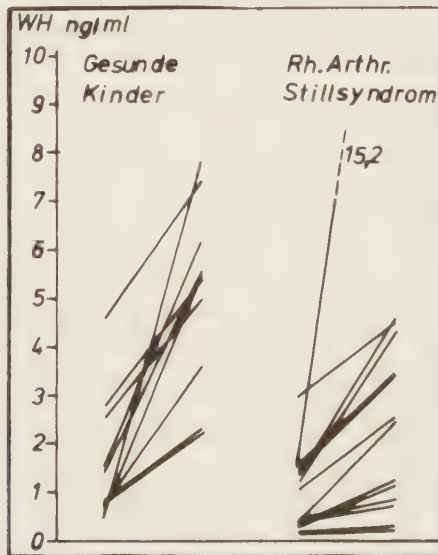


Abb.6. Der niedrigste

und der höchste der 4 Profilwerte der Patienten bzw. gesunden Kinder sind miteinander verbunden.

Tab. 6. Die Ergebnisse der WH-Untersuchungen der Patienten im einzelnen.

Pat. Nr.	höchst. Nücht. WH-Spiegel (ng/ml)	I T T Nücht.	Maxim. Spiegel (ng/ml)	Reihen- folge d Unter- such.	14 - Uhr	20 - Uhr	24-Stunden-Profil 2 - 8 - 14 Uhr WH (ng/ml)	IOGH	Blutzucker von mg / 100ml	auf % 100ml	Therapie ITF Pred. IOTH Pred. IOTH mg mg mg mg
1		0,3	21,7	←12h→	1,3	3,0	4,4	4,6	3,3	75	6,25
2	4,7	1,9	6,2							91	8,75
3		0,4	13,7							63	
4	10,6	2,7	7,4							13	
5		0,3	4,8	←	0,4	0,2	0,2	0,3		80	62,5
6	41,0	10,0	28,3							50	
7		0,2	3,8	←	0,7	1,2	0,4	0,7		33	
8		0,5	21,9	←12h→	0,3	0,7	1,3	0,6		28	50
9					1,8	3,5	2,0	1,6		37	63,5
10					1,8	2,6	2,4	1,1		74	
11		0,7	2,6	←	0,6	0,9	0,5	0,8		58	10,0
12		0,5	8,6	←12h→	0,4	2,0	2,5	0,3		37	7,5
13	29,6	16,0	21,0		1,6	7,8	2,1	15,2		75	13,0
14	16,0	6,8	18,6							120	8,75
15	1,8	0,4	2,0	←	1,2	4,3	2,2	1,7		26	0,5
16		0,4	2,8	←	0,2	0,3	0,2	0,2		75	
17		0,3	2,4	←	0,4	0,4	0,8	0,5		110	0,2
18		0,6	10,1	←12h→	3,0	4,5	3,8	3,0		89	0,4 12,5
19		1,4	34,4	2,5 Mo.	3,4	1,4	2,1	1,6		64	2,5
										21	
										81	
										112	72,3

Die Ergebnisse der 19 Patienten im einzelnen

4 Patienten waren vor der *WH*-Untersuchung weder mit Corticosteroiden noch mit ACTH behandelt worden: es handelt sich um die Patienten 6, 8, 13 und 14. Die beiden Patienten 6 und 14, die ambulant untersucht wurden, und Patientin 13 hatten 20 Minuten vor der Insulininjektion *WH*-Konzentrationen von 41,0; 16,0 und 29,6 ng/ml, die dann auf Werte von 10,0; 6,8 und 16,0 ng/ml abfielen. Bei Patient 8 lag der Nüchtern-*WH*-Spiegel unter 1 ng/ml. Nach der Insulinbelastung erreichten die 4 Patienten *WH*-Maxima von 18,3; 21,9; 18,6 und 21,0 ng/ml. Diese Werte entsprechen solchen gesunder Kinder.

Bei 2 der erwähnten 4 Kinder (die Patienten 8 und 13) konnte eine Profiluntersuchung durchgeführt werden. Die Krankheit von Patient 8 hatte ein halbes Jahr vor der *WH*-Bestimmung begonnen und befand sich in einem Stadium von so hoher Aktivität, daß die Einleitung einer Prednisontherapie nach der *WH*-Untersuchung erfolgen sollte. Obwohl der Anstieg des *WH* im LFT so gut war, konnte nur ein subnormaler *WH*-Gehalt im 24-Stunden-Profil ermittelt werden: als ICGH wurde nur 0,7 ng/ml gemessen. Dagegen konnten von Patientin 13 enorm hohe Profilwerte bestimmt werden: der höchste der 4 Profilwerte mit 15,2 ng/ml stammt aus der Sammelzeit von 8 - 14 Uhr. Als ICGH wurde der Wert von 6,7 ng/ml errechnet. Während des 4;2 Jahre dauernden milden Krankheitsverlaufs (Aktivitätsstadium III) war keine Corticosteroidtherapie notwendig geworden.

Die Körpergröße von Patient 6 entsprach der 3., die von Patient 8 der 25. Percentile, während die Körperlänge der Patientinnen 13 und 14 unterhalb

der 3. Percentile lag. Die Wachstumsrate der Patientinnen 6, 8 und 14 konnte nicht ermittelt werden, da je nur eine Körpergrößenmessung vorlag. Patientin 14 war im Jahr vor der WH-Bestimmung nicht mehr gewachsen, was mit dem Ende ihrer Pubertät in Zusammenhang gebracht werden muß. Ihre Größe lag mit 124 cm 41 cm unter dem altersentsprechenden Normwert.

Einer im Verhältnis zu den anderen Kindern sehr hoch dosierten Corticosteroidtherapie unterstanden die 5 Patienten 3, 5, 9, 16 und 17. Sie bekamen mehr als 2 mg Prednison / kg Woche bzw. 37,2 bis 94,5 mg Prednison / Woche und mit Ausnahme von Patient 3 zusätzlich auch noch ACTH.

Bei drei der fünf Patienten, die sowohl für den ITT wie für die Profilbestimmung zur Verfügung standen, den Patienten 5, 16 und 17, wurden in beiden Untersuchungen äußerst niedrige WH-Konzentrationen ermittelt: Maximaler Anstieg nach Provokation auf 4,8; 2,3 und 2,4 ng/ml und eine ICGH von weniger als 0,5 ng/ml in allen drei Fällen. Alle drei Kinder hatten Wachstumsraten von 0 cm / Jahr.

Beim 4. der fünf oben genannten Patienten, Patientin 3, erreichte der WH-Anstieg nach insulin-induzierter Hypoglykämie den Wert von 13,7 ng/ml und bei Patientin 9 fand sich eine ICGH von 2,2 ng/ml (3,5 ng/ml in der Zeit von 20 - 2 Uhr !) Erstere zeigte einen Wachstumsstillstand, während bei der zuletzt genannten Patientin eine Wachstumsgeschwindigkeit von 6 cm für das Jahr berechnet werden konnte.

Besondere Beachtung verdienen zwei Patienten:

a) Patient 7 war nach 7- jähriger Corticosteroid- und 4- jähriger zusätzlicher ACTH-Therapie 43 Tage vor den WH-Messungen auf reine ACTH-Therapie eingestellt worden. (1,6 mg Depot-Synacthen / Woche). Im ITT stieg der WH-Spiegel von 0,2 auf nur 3,8 ng/ml. In der Profiluntersuchung - während der Blutentnahme war die Injektion von 0,3 mg ACTH fällig - wurde eine ICGH von 0,7 ng/ml ermittelt.

Nachdem Patient 7 während der vorangehenden 1 1/2 Jahre nur um 1 cm gewachsen war, stieg seine Wachstumsgeschwindigkeit nach der 1 1/2 Monate dauernden ACTH-Behandlung auf 7,2 cm auf das Jahr umgerechnet. Anders ausgedrückt: in den 2 1/2 Monaten vor der WH-Untersuchung konnte eine Größenzunahme von 1,5 cm gemessen werden. Es kann natürlich nicht ausgeschlossen werden, daß sich schon vor der Therapieumstellung die Zeichen in Richtung auf besseres Wachstum geändert haben, oder daß es sich um den Beginn des pubertären Wachstumsschubs handelt, auch wenn äußerlich keine Pubertätszeichen zu bemerken waren. In jedem Fall muß man der Wachstumsrate kritisch gegenüberstehen.

b) Patientin 19, die seit 4 Jahren nur noch ACTH erhielt (zuletzt 1,2 mg / Woche), zeigte im ITT einen sehr guten Anstieg auf 34,4 ng/ml und ausreichende Profilergebnisse mit einer ICGH von 2,1 ng/ml. Trotzdem betrug die Wachstumsrate nicht mehr als 1,5 cm / Jahr.

8 Patienten (die Patienten 1, 2, 4, 10, 11, 12, 15 und 18) wurden bis jetzt im einzelnen noch nicht erwähnt. Sie erhielten 0,3 bis 1,9 mg Prednison / ~~kg~~ Woche. 6 Patienten verfügten über eine WH-Sekretion, die im mittleren und unteren Norm-

Bereich von gesunden Kindern liegt. Im ITT wurde ein durchschnittlicher WH -Anstieg auf 11 ng/ml gemessen (6,2 bis 21,1 ng/ml). Als ICGd wurden Werte zwischen 1,3 und 3,8 ng/ml errechnet, im Mittel 2,6 ng/ml.

Patient 11 zeigte eine subnormale WH -Sekretion (Maximum im ITT = 2,6 ng/ml, ICGd = 0,7 ng/ml). Er gehört zu den drei Patienten, die morgens zu Beginn der Profiluntersuchung eine ACTH-Injektion verabreicht bekamen, - seine Prednisonwochendosis ist mit 1,2 mg/kg nicht außergewöhnlich hoch.

Bei Patientin 15 übte die insulininduzierte Hypoglykämie - der Blutzucker fiel auf 22 mg/100 ml ab - keinen stimulierenden Effekt auf die WH -Sekretion aus. Sie gehört zu den "non-responders", zu den Kindern, die nicht mit einer WH -Ausschüttung im ITT reagieren. Durch die Profiluntersuchung konnte bei dieser Patientin eine normale basale WH -Sekretion nachgewiesen werden (ICGH = 2,4 ng/ml).

Die drei Patienten 11, 12 und 18 hatten eine Wachstumsrate von 0 cm / Jahr, die anderen fünf Kinder wuchsen um durchschnittlich 3,5 cm (2,4 - 6 cm) im Jahr.

WH -Maximum im ITT und ICGH

Nach der Betrachtung der individuellen WH -Ergebnisse muß kurz auf das Verhältnis vom WH -Anstieg im ITT zum WH -Spiegel in der Profiluntersuchung eingegangen werden. Aus der Abbildung 7 ist keine Korrelation zwischen beiden Größen erkennbar (Regressionskoeffizient $r = 0,38$). Vier Feststellungen scheinen bedeutungsvoll zu sein und können aus der Abbildung 7 abgelesen werden:

1. Auch bei einem geringen WH -Anstieg in einem

Stimulationstest ist eine gute, sogar sehr gute basale WH-Sekretion möglich (Patient 2 : Maximum im ITT = 6,2 ng/ml; ICGH = 3,3 ng/ml).

2. Umgekehrt ist aus einem normalen oder guten Anstieg des WH in einem Stimulationstest nicht immer auch auf eine normale basale WH-Sekretion zu schließen (Patient 8: Maximum im ITT = 21,9 ng/ml; ICGH = 0,7 ng/ml).

3. Mittels beider WH-Untersuchungen können die sogenannten non-responders eruiert werden, das sind die Patienten, die überhaupt keinen Anstieg im ITT zeigen. Ein Beispiel dafür gibt Patientin 15 (Maximum im ITT = 2,0 ng/ml; ICGH = 2,4 ng/ml).

4. Alle Patienten, die eine subnormale WH-Sekretion aufweisen, d.h. einen WH-Anstieg auf weniger als 5,0 ng/ml und eine ICGH unter 1 ng/ml haben, sind in dem schraffierten Feld links unten zu suchen.

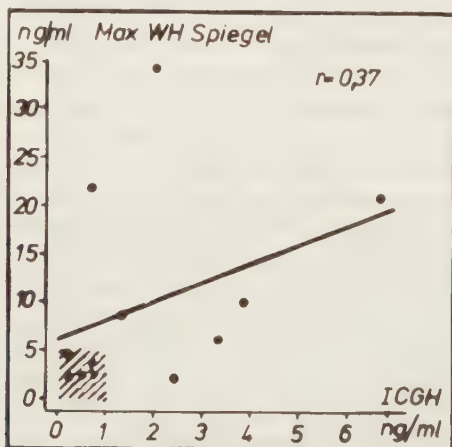


Abb.7. Zwischen dem WH-Maximum im ITT und der ICGH besteht keine signifikante Korrelation. (r = Korrelationskoeffizient).

Hormontherapie und Wachstumshormon

Zu dem viel diskutierten Thema, inwieweit die WH-Sekretion durch eine Corticosteroidbehandlung beeinflusst werden kann, ergeben sich aus den erfolgten WH-Untersuchungen einige Überlegungen. In Abbildung 8 a und b sind die maximalen WH-Spiegel aus dem ITT (8a) und die ICGH aller 14 Patienten (8b) gegen die Prednisonwochendosis / kg aufgetragen. Eine signifikante, negativ lineare Korrelation zwischen jeweils beiden Parametern ist nicht zu erkennen, wenn auch eine gewisse Zuordnung beider Größen nicht geleugnet werden kann. In Abb. 8a liegen alle Punkte unterhalb der Verbindungslinie der beiden Extrempunkte (34,4 ng/ml / 0 mg Prednison) und (2,8 ng/ml / 4,0 mg Prednison). Die Chance, mit steigender therapeutisch eingesetzter Prednisondosis hohe WH-Spiegel aufweisen zu können, ist gering. Analoges gilt für Abb. 8b.- Die Verteilung der Punkte mit einem WH-Maximum unter 10 ng/ml oder einer ICGH unter 2 ng/ml läßt keine Dosisabhängigkeit mehr vermuten.

Das Problem Hormontherapie - Wachstumshormon kann unter dem Gesichtspunkt der Cushingschwellendosis betrachtet werden. Man versteht darunter die Corticosteroiddosis, unterhalb derer im allgemeinen keine schweren Cortisonschäden mehr zu erwarten sind. Sie liegt bei 0,2 bis maximal 0,3 mg Prednison / kg Tag (37, 41) bzw. bei 1,4 bis maximal 2,1 mg Prednison / kg Woche. In Tabelle 7 und in Abbildung 9 sind je nach Höhe der Steroiddosis drei Gruppen gebildet: a) die Patienten ohne Prednisontherapie; b) die Kinder, die zwischen 0,3 und 1,7 mg Prednison / kg Woche und c) die Kinder, die zwischen 1,9 und 4 mg Prednison / kg Woche bekamen. In der gleichen Reihenfol-

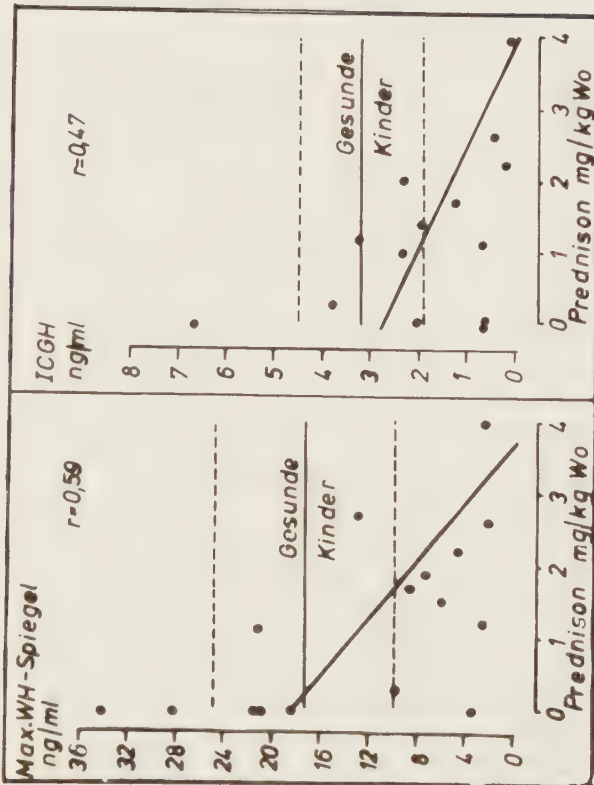


Abb. 8 a u. b. Zwischen der Prednisonwochendosis und den Ergebnissen im ITT und der Profiluntersuchung besteht keine signifikante Korrelation. Mit steigender Prednison dosis kommt es immer seltener zu höheren WH-Werten. - Bei der Verteilung der Punkte mit einem WH-Maximum unter 10 ng/ml und einer ICGH unter 1 ng/ml scheint die Corticosteroiddosis keine Rolle zu spielen. (r = Korrelationskoeffizient).

Tab.7. WH-Gehalt im Plasma, differenziert nach der Höhe der Corticosteroiddosis.

Anzahl d. Patienten	ICGH ng/ml	Prednisondosis mg / kg Woche
4	$2,6 \pm 2,8$	0
6	$2,3 \pm 1,2$	0,3 - 1,7
4	$0,8 \pm 0,9$	1,7 - 4,0
Max.WH-Spiegel ng/ml		
6	$21,3 \pm 10,3$	0
5	$9,8 \pm 7,2$	0,3 - 1,7
5	$6,2 \pm 4,6$	1,7 - 4,0

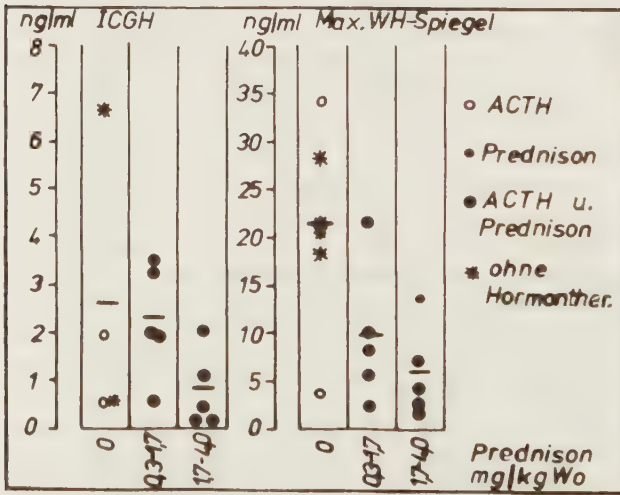


Abb.9. WH-Konzentration bei verschieden hoher Corticosteroiddosis mit besonderer Kennzeichnung der Art der Hormontherapie.

ge a - c nahm der Mittelwert der WH-Ergebnisse in den einzelnen Gruppen ab.

Aus Abb. 9 , in der die Art der Therapie (Prednison und / oder ACTH oder keines von beiden) bei den WH-Ergebnissen besonders gekennzeichnet ist, kann hinsichtlich der ACTH-Therapie folgendes herausgelesen werden: Von den 16 Patienten, deren maximaler WH-Spiegel im ITT eingezeichnet ist, bekommen 5 überhaupt kein ACTH (* u. •), 9 Kinder bekommen ACTH und Prednison kombiniert (⊙) und 2 Kinder ausschließlich ACTH (○). Von diesen 2 Patienten zeigte der eine, Patient 7, im ITT und Profil subnormale WH-Werte (Maximum = 3,8 ng/ml; ICGH = 0,7 ng/ml), während Patientin 19 einen sehr guten WH-Anstieg im ITT auf 34,4 ng/ml und eine ICGH von 2,1 ng/ml aufbrachte.

Insgesamt lag der Durchschnitt der WH-Maxima der 11 mit ACTH therapierten Kinder bei 9,5 ng/ml - die Einzelmessungen reichten von 2,4 bis 34,4 ng/ml. Wesentlich höher dagegen fielen die Ergebnisse der 5 nicht mit ACTH behandelten Kinder aus, deren durchschnittliches Maximum bei 20,7 ng/ml lag (13,7 bis 28,3 ng/ml). Der gravierende Unterschied zwischen beiden Gruppen ist allerdings vermutlich darauf zurückzuführen, daß bei vier der fünf Patienten (*) gleichzeitig auf eine Corticosteroidtherapie verzichtet werden konnte. Der fünfte Patient (Patientin 3) erhielt 2,7 mg Prednison / kg Woche und hatte ein WH-Maximum von 13,7 ng/ml; •).

Abgesehen von der ACTH-Wochendosis könnte der relative Zeitabstand der jeweiligen ACTH-Injektion zur Blutentnahme für die WH-Bestimmung eine Rolle spielen. Es muß besonders darauf aufmerksam gemacht werden, daß 3 Patienten morgens zu

Beginn der Profiluntersuchung, d.h. gleichzeitig auch 24 Stunden vor der Durchführung des ITT eine ACTH-Injektion bekamen: die Patienten 7, 11 und 16. Alle drei Patienten unterschieden sich von den gesunden Kindern durch eine subnormale WH-Sekretion.

Rheumatoide Arthritis - M.Still

Interessant ist ein Vergleich der WH-Ergebnisse zwischen den Patienten, die an reiner rheumatoider Arthritis und denjenigen, die an M. Still oder inkomplettem Stillsyndrom - zusammen im nachfolgenden Text als Stillsyndrom bezeichnet - erkrankt waren. Daß der M.Still das ernstere Krankheitsbild mit der schlechteren Prognose hinsichtlich des Krankheitsverlaufes, des Körperwachstums und der Notwendigkeit von Corticosteroiden ist, wird durch das vorliegende Krankengut bestätigt. Die Patienten mit Stillsyndrom wurden im Durchschnitt mit höheren Dosen von NNR-Hormonen und ACTH behandelt, ihre Krankheitsaktivität war etwas höher und auch die Situation hinsichtlich der WH-Sekretion war schlechter als bei den Patienten mit rheumatoider Arthritis, wie Tabelle 8 sichtbar macht. Die WH-Maxima im ITT und die ICGH-Werte sind im Durchschnitt niedriger und der Prozentsatz an Kindern mit subnormalen WH-Verhältnissen ist höher in der Gruppe der Stillkinder.

Eine Gegenüberstellung der WH-Untersuchungsergebnisse der beiden Patientengruppen mit Berücksichtigung der Prednisondosis, wie es in Tabelle 9 geschieht, ergibt keine signifikanten Unterschiede der WH-Konzentrationen bei den Kindern, die vergleichbare Prednison Dosen erhielten.

Tab.8. Vergleich zwischen Rheumatoider Arthritis und Stillsyndrom (M.Still u. inkomplettes Stillsyndrom)

ICGH

Rheumatoide Arthritis

ICGH von 6 Pat. : m = 2,8 (0,7 - 6,7) ng/ml
Prednison : m = 0,9 (0 - 2,0) mg/kg Wo
ACTH : m = 0,5 (0 - 1,6) mg/Wo

1 der 6 Pat. (Pat.7): ICGH < 1 ng/ml

Prednison : 0 mg/kg Wo
ACTH : 1,6 mg/Wo

Stillsyndrom

ICGH von 8 Pat. : m = 1,3 (0,3 - 3,3) ng/ml
Prednison : m = 1,6 (0 - 4,0) mg/kg Wo
ACTH : m = 0,6 (0 - 1,2) mg/Wo

2 der 8 Pat. (Pat.5, 8, 11, 16, 17): ICGH < 1 ng/ml

Prednison : m = 2,0 (0 - 4,0) mg/kg Wo
ACTH : m = 0,5 (0 - 0,8) mg/Wo

ITT

Rheumatoide Arthritis

Max. von 7 Pat. : m = 16,0 (3,8 - 28,3) ng/ml
Prednison : m = 0,5 (0 - 1,7) mg/kg Wo
ACTH : m = 0,4 (0 - 1,6) mg/Wo

1 der 7 Pat. (Pat.7): Max. < 5 ng/ml

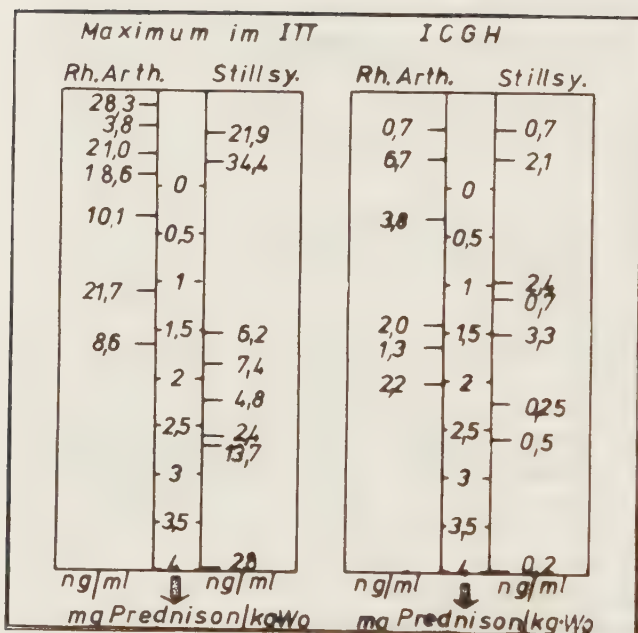
Prednison : 0 mg/kg Wo
ACTH : 1,6 mg/Wo

Stillsyndrom

Max. von 9 Pat. : m = 11,8 (2,4 - 34,4) ng/ml
Prednison : m = 1,8 (0 - 4,0) mg/kg Wo
ACTH : m = 0,6 (0 - 1,2) mg/Wo

4 der 9 Pat. (Pat.5, 11, 16, 17): Max. < 5 ng/ml

Prednison : m = 2,5 (1,2 - 4,0) mg/kg Wo
ACTH : m = 0,8 (0,5 - 0,8) mg/Wo



Tab. 9. Gegenüberstellung der beiden Krankheitsformen (rheumatoide Arthritis und Stillsyndrom) in Abhängigkeit von der Prednison dosis.

Krankheitsaktivität

Eine Aussage zu der Frage, inwieweit eine hohe Krankheitsaktivität das WH negativ zu beeinflussen vermag, ist anhand des ausgewählten Krankengutes nicht möglich. Die Krankheitsaktivität der meisten Kinder lag zwischen II-III und III. Die subnormale basale WH-Sekretion von Patient 8 ist möglicherweise ursächlich mit seinem hohen Aktivitätsgrad von I zu begründen. Eine geringe Krankheitsaktivität von III schließt jedoch nicht eine

schlechte WH-Sekretion aus, wie das Beispiel der zwei Patienten 7 und 11 zeigt. Weitere Untersuchungen von Patienten mit hoher Aktivität sind deshalb notwendig.

Wachstumshormon und Wachstumsrate

Im folgenden soll der Problemzusammenhang - *NH* - Corticosteroidtherapie - Wachstumsrate - von der Untersuchung der Wachstumsrate her nochmals besprochen werden. Die Bestimmung derselben ist mit einigen Schwierigkeiten verbunden:

1. Da die Kinder kurzfristig für die WH-Untersuchungen ausgewählt worden waren, standen keine regelmäßigen Messungen der Körpergröße für das den Untersuchungen vorausgehende Jahr zur Verfügung. Das heißt: a) weit auseinander liegende Messungen erlauben keine Aussage über die aktuelle Wachstumsrate; b) bei geringem Zeitabstand zwischen den beiden letzten Messungen kommt es leicht zu Multiplikationsfehlern bei der Umrechnung auf das Wachstum / 12 Monate. c) ungleiche Meßbedingungen wie die Verwendung verschiedener Maßstäbe, Messungen zu verschiedenen Tageszeiten und Ablesefehler können die Grundlage für falsch ermittelte Wachstumsraten sein.
2. An die Möglichkeit von Wirbelkörperkompressionsfrakturen infolge der Osteoporose, verbunden mit einer Abnahme der Körpergröße, muß bei allen mit Glucocorticoiden und / oder ACTH behandelten Kindern gedacht werden. Vermutlich ist hier die Ursache für das schlechte Wachstum einiger Kinder zu finden.

In Tabelle 10 ist die Wachstumsrate der Patienten aufgetragen. Zur besseren Orientierung wurden daneben nochmals die WH-Maxima aus dem ITT und die

Tab.10. Wachstumsrate der Patienten. Dazu die Ergebnisse der WH-Untersuchung (maximaler WH-Spiegel im ITT und ICGH) und die Wochendosis von Prednison und ACTH.

Pat. Nr.	Wachstums- rate cm/J.	ITT ng/ml	ICGH ng/ml	Predni- son mg/ kg Woche	ACTH mg/Wo- che
1	3,8	21,7		1,1	(+)
2	3,6	6,2	3,3	1,5	0,6
3	0	13,7		2,7	0
4	1,5	7,4		1,9	0,7
5	0	4,8	0,3	2,2	0,5
6	?	28,3		0	0
7	7,2	3,8	0,7	0	1,6
8	?	21,9	0,7	0	0
9	1,5		2,2	2,0	0,2
10	6,0		2,0	1,4	0,4
11	0	2,6	0,7	1,2	0,5
12	0	8,6	1,3	1,7	0,2
13	?	21,0	6,7	0	0
14	0	18,6		0	0
15	2,4	2,0	2,4	1,0	0,5
16	0	2,8	0,2	4,0	0,7
17	0	2,4	0,5	2,6	0,8
18	0	10,1	3,8	0,3	0,7
19	1,5	34,4	2,1	0	1,2

ICGH-Werte sowie die Prednison- und ACTH-Wochendosis aufgetragen.

Während bei Kindern mit einer subnormalen WH-Sekretion (WH-Maximum im ITT unter 5 ng/ml; ICGH unter 1 ng/ml) kein Wachstum zu erwarten ist, wie das Beispiel der Patienten 5, 11, 16 und 17 zeigt, - der besondere Fall von Patient 7 wurde bereits

besprochen,- enttäuschten mit einer schlechten Wachstumstendenz auch die meisten Kinder, bei denen WH-Spiegel gemessen wurden, die eindeutig im Normalbereich gesunder Kinder liegen. 8 von 10 Kindern mit ausreichender WH-Sekretion und mit bekannter Wachstumsrate (die Patienten 2, 3, 4, 9, 12, 15, 18, 19) hatten eine Größenzunahme von 0 bis 3,6 cm/Jahr und nur 2 Kinder (die Patienten 1 und 10) zeigten altersentsprechende Wachstumsraten. Patientin 14 wurde hier nicht mitgerechnet, weil bei ihr nach Abschluß der Pubertät kein Wachstum mehr zu erwarten war.

Von 7 Patienten mit fehlendem Längenzuwachs hatten 4 eine subnormale WH-Sekretion (die Patienten 5, 11, 16, 17) - sie erhielten im Durchschnitt 2,5 mg Prednison/kg Woche; die übrigen 3 Patienten (P. 3, 12, 18) zeigten eine ausreichende WH-Sekretion und bekamen im Mittel 1,6 mg Prednison/kg Woche.

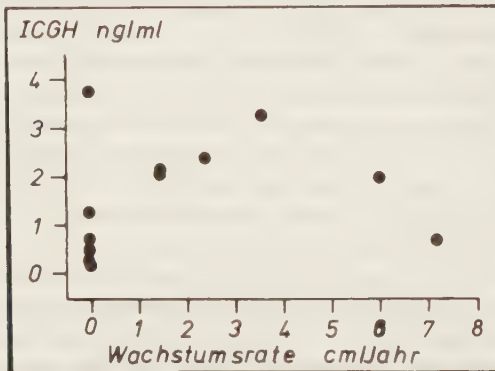


Abb. 10. Die Wachstumsrate der Patienten hängt nur bedingt von der Höhe der ICGH ab.

DISKUSSION

I. Physiologischer und pathologischer Wachstums- hormonspiegel im Plasma

Verschiedene Autoren haben das Wachstumshormon nach seinem physiologischen Verhalten und seiner Konzentration im Plasma hin untersucht. Hunter u. Greenwood (25) und Westphal (55) vermuteten bei Kindern im Durchschnitt höhere Nüchternwerte als bei Erwachsenen. Ohne Sekretionsstimuli wurde bei Kindern während des Tages Nüchtern-WH-Konzentrationen zwischen weniger als 1 und mehr als 10 ng/ml gemessen (18, 25, 32, 49, 55). In WH-Untersuchungen am Tag fand man auf die basale WH-Sekretion aufgepfropft akut auftretende, ausgeprägte Anstiege der WH-Konzentration, die auch rasch wieder abklagen. Eine Reihe auslösender Faktoren solcher WH-"spikes" sind:

1. Hypoglykämie (ITT)
2. Stress: Schmerz, Operation, Fieber, psychische Belastung.
3. proteinreiche Mahlzeit oder Zufuhr von Aminosäuren (Argininbelastungstest)
4. Arbeit und auch schon leichte körperliche Bewegung
5. Glick u. Mitarb. (18) beobachteten aber auch spontane hohe WH-Spiegel, ohne daß sie dafür plausible Erklärungen gefunden hätten.

Bei WH-Untersuchungen über 24 Stunden fiel früheren Beobachtern auf, daß die WH-Konzentration während des Schlafes ansteigt. Nähere Untersuchungen erbrachten, daß der WH-Anstieg an bestimmte, elektroenzephalographisch definierte Schlafstadien gebunden ist (10, 24, 36). In den

meisten Fällen tritt er innerhalb der ersten Schlafperiode, und zwar in den EEG-Schlafstadien D und E nach Dement (10) auf. Henrichs u. Mitarb. (23) beobachteten den WH-Gipfel innerhalb von 90 Minuten nach dem Einschlafen und innerhalb von 60 Minuten nach Einsetzen des "slow-wave-sleep" bei Kindern im Alter zwischen 4;9 und 12;3 Jahren. Wurde der Schlafbeginn hinausgeschoben, so trat der WH-Anstieg entsprechend später auf. Man vermutet hinter diesem Schlaf-WH-Anstieg neurale Mechanismen als Ursache und nicht eine einfache Zirkadianrhythmik (Tag-Nacht-Rhythmik), wie man sie bei der ACTH- oder der davon abhängigen Glucocorticoidsekretion festgestellt hat. Das Ausmaß des WH-Anstiegs während des Schlafes entspricht vermutlich dem in Provokationstests wie dem ITT erreichten.

Mit diesen Tatsachen werden die wesentlich höheren Profilwerte der gesunden Kinder (vgl. Abb. 5) während der Nacht im Gegensatz zu den am Tag gemessenen erklärt. Die ICGH-Messungen der in dieser Arbeit erwähnten 10 gesunden Kinder ergaben $3,2 \pm 1,3$ ng/ml. Dieser Wert entspricht den von Thompson u. Mitarb. (51) gefundenen Werten, die bei 22 gesunden Frauen eine ICGH von $3,0 \pm 1,6$ ng/ml und bei 16 gesunden Männern eine ICGH von $1,8 \pm 1,0$ ng/ml bestimmen konnten.

Von verschiedenen WH-Provokationstests wurde in dieser Arbeit der Insulintoleranztest ausgewählt. Mit einem Anstieg der WH-Konzentration nach insulininduzierter Hypoglykämie reagieren nur zwischen 75 und 100% der Kinder, die nachgewiesenermaßen eine normale WH-Sekretion haben (1). Zu den maximal 25% "non-responders" gehört

offensichtlich Patientin 15, die trotz ausreichender Hypoglykämie keinen WH-Anstieg zeigte, die aber ihre Fähigkeit zu ausreichender WH-Sekretion durch die Profiluntersuchung beweisen konnte. Der Mittelwert der maximal im ITT erreichten WH-Konzentrationen von 19 Kindern mit familiärem Minderwuchs, die in dieser Arbeit zum Vergleich herangezogen wurden, lag bei $17,7 \pm 7,6$ ng/ml. Westphal verglich den WH-Anstieg im ITT von 16 gesunden, normal wachsenden Kindern mit dem von 15 Kindern mit konstitutionellem Minderwuchs und fand keine Unterschiede in den Meßergebnissen ($29,1 \pm 11,5$ ng/ml und $30,8 \pm 15,9$ ng/ml). Über ähnliche Ergebnisse berichten auch andere Autoren (14, 20, 22, 26, 32, 49).

Die Frage nach der Abgrenzung einer normalen WH-Sekretion zur subnormalen oder nicht mehr ausreichenden ist schwer zu beantworten. Diejenigen maximalen WH-Konzentrationen, die nach so starken Sekretionsreizen wie der Hypoglykämie nach Injektion von Altinsulin mit Sicherheit einen WH-Mangel ausschließen, werden von verschiedenen Autoren verschieden hoch angegeben. Illig teilt in einer Studie die WH-Ergebnisse von ITTs in drei Gruppen ein (26, S. 761):

- I. maximaler WH-Wert über 5,0 ng/ml:
sicher kein WH-Mangel
- II. maximaler WH-Wert 3,0 - 5,0 ng/ml:
intermediäres Resultat
- III. maximaler WH-Wert kleiner 3,0 ng/ml:
WH-Mangel möglich

Bei Kindern mit Panhypopituitarismus, die mit

Sicherheit eine insuffiziente WH-Sekretion haben, werden WH-Werte nach Insulinbelastung zwischen 0 und 2,0 ng/ml gemessen (14). Bei subnormalen Anstiegen des WH auf Werte zwischen 2 und 6 ng/ml wird auch von partiellem WH-Mangel gesprochen (5). Butenandt (5) beschrieb sieben Fälle von partiellem WH-Mangel, wobei die untersuchten Kinder keiner Cortisonbehandlung unterzogen waren. Die Ergebnisse der an ihnen durchgeführten Stickstoffretentions-tests entsprachen denen, die bei Kindern mit totalem WH-Mangel gefunden wurden. Andererseits führte der Versuch einer längeren WH-Therapie zwar zu einer Verbesserung der vor den WH-Gaben gemessenen Wachstumsraten; jedoch die hohen Wachstumsraten, die bei Patienten mit totalem WH-Mangel während einer WH-Therapie erzielt werden, traten nur anfänglich auf.

Fünf der in dieser Arbeit untersuchten Patienten hatten sowohl im ITT als auch im 24-Stunden-Profil minimale WH-Konzentrationen (Maxima im ITT unter 5,0 ng/ml, ICGH kleiner 1 ng/ml). Es könnte sein, daß diese Kinder zur Zeit der Untersuchung einen partiellen WH-Mangel hatten. Möglicherweise trat dieser im Zusammenhang mit der Corticosteroidtherapie auf.

Zusammenfassend kann zu den eigenen Untersuchungsergebnissen festgestellt werden:

1. Die WH-Konzentrationen von Kindern, die an rheumatoider Arthritis oder an M.Still leiden, sind niedriger als die von gesunden Kindern. Der Unterschied zeigt sich besonders im teilweise stark verminderten Anstieg des WH im ITT und in dem weniger stark ausgeprägten Anstieg der Profilwerte nachts, also der Zeit des Schlafes.

2. Der WH-Gehalt im Plasma der mit Corticosteroiden und / oder ACTH behandelten Kinder ist im Durchschnitt niedriger als bei den nicht vorbehandelten Patienten, die bis auf eine Ausnahme mit den WH-Werten gesunder Kinder verglichen werden können.

3. Von 19 untersuchten Patienten zeigten 13 - gemessen an den oben ausgeführten Kriterien - entweder im ITT oder durch das 24-Stunden-Profil oder durch beides eine ausreichende WH-Sekretion. Fünf Patienten hatten eine subnormale WH-Konzentration, sowohl im ITT wie im Profil; im ITT wurden maximale WH-Werte zwischen 2,3 und 4,8 ng/ml erreicht, mehr als bei Patienten mit Panhypopituitarismus gemessen wird. Ein Sonderfall liegt bei Patient 8 vor, dessen Untersuchungsergebnisse schwer einzuordnen sind, da er dem ITT nach eine sehr gute, der ICGH aber nach eine subnormale WH-Sekretion vorwies.

II. Wirkung der Corticosteroide auf das Wachstumshormon

Wenn von einer ausreichenden WH-Sekretion gesprochen wird, ist damit gemeint, daß die Notwendigkeit einer WH-Substitution ausgeschlossen werden kann. Für das Zustandekommen eines ausreichenden Wachstums sind jedoch zweifellos mehr Faktoren als nur das Wachstumshormon verantwortlich. Inwieweit ein chronischer Krankheitsprozeß wie die rheumatoide Arthritis auf das Wachstumsgeschehen Einfluß nehmen kann, soll später besprochen werden.

Seitdem 1954 die synthetischen NNR-Hormone Einzug in die Therapie der rheumatischen Erkrankungen hielten, wurde das Problem der Wachstums-

hemmung als Nebenwirkung der Corticosteroidtherapie immer wieder diskutiert. Die Meinungen darüber, ob die Glucocorticoide einen Einfluß auf den Anstieg des WH im Insulintoleranztest und über das Wachstumshormon auf das Wachstum ausüben, gehen auseinander. Aufgrund von WH-Untersuchungen an Patienten, deren langdauernde NNR-Hormonzufuhr aus therapeutischen Gründen erforderlich war, kommen einige Autoren (11, 14, 22 bei Erwachsenen und 55 bei Kindern) zu der Schlußfolgerung, daß die Hemmwirkung von Glucocorticoiden auf den WH-Anstieg im ITT um so größer zu sein scheint, je länger und höher dosiert mit Corticosteroiden therapiert wird. In Widerspruch zu ihnen stellten andere Untersucher (32, 38, 49, 54) keine Beeinflussung des WH-Anstiegs seitens der Corticosteroide fest. Hartog u. Mitarb. (22) fanden bei drei Patienten mit echtem Cushingsyndrom eine stark supprimierte WH-Sekretion im ITT.

Es gibt nicht viele Untersuchungen zu der Frage, ob die basale WH-Sekretion über 24 Stunden und besonders der WH-Anstieg während des Schlafes durch Corticosteroide beeinflußt werden kann (13, 29, 35, 51). Pantelakis u. Mitarb. (35) stellten bei 5 Kindern, die 10 Tage lang mit sehr hohen Prednison Dosen - täglich mehr als 2 mg/kg - und dann weiter mit ACTH behandelt wurden, eine stark supprimierte basale WH-Sekretion in ihrer 24-stündigen WH-Untersuchung, die sowohl am 10. Tag der Prednison- wie am 3. Tag der ACTH-Therapie durchgeführt wurde, fest.

Es ist schwer, Vergleiche zwischen den verschiedenen Studien zu ziehen, da Unterschiede in der Patientenauswahl bezüglich des Alters, der Grundkrankheit, deren Aktivitätsgrad und der The-

rapieweise (Dosis, Art des NNR-Hormon-Präparates, Therapiedauer u.s.w.) bestehen. Es mag sein, daß die Patienten in den Fällen, in welchen eine verminderte WH-Sekretion auffällig war, im Durchschnitt höhere Prednison Dosen erhielten als die Patienten, bei welchen keine Hemmwirkung zu beobachten war. Demura u. Mitarb. (11) verabreichten ihren Patienten bis zu 4 mg Prednison / kg u. Tag, Pantelakis u. Mitarb. (35) bis zu 2 mg / kg und Tag.

Im Vergleich dazu erhielten die eigenen Patienten sehr viel geringere Mengen an Glucocorticoiden. Patient 16 mußte die höchste Dosis, fast 4 mg Prednison / kg Woche, einnehmen. Auf die 13 mit NNR-Hormonen behandelten Kinder kamen im Durchschnitt 42,2 mg Prednison / Woche oder 1,8 mg / kg Woche. Als Schwellendosis in der Langzeitcortisontherapie, unterhalb derer schwere Cortisonschäden zumeist vermieden werden können, gilt i.a. 0,2 bis maximal 0,3 mg Prednison / kg Tag (37, 41), d.h. 1,4 bis maximal 2,1 mg / kg Woche. Neun der 19 Patienten mußten mit mehr als 1,4 mg Prednison / kg Woche behandelt werden. Der WH-Gehalt im Plasma war bei ihnen im Durchschnitt sehr viel niedriger als bei den Patienten, die geringe Glucocorticoidmengen erhielten. Bei einer reinen Dosisabhängigkeit wäre jedoch in der Gruppe der zuletzt genannten Kinder in keinem Fall eine Hemmung der WH-Sekretion zu erwarten. Tatsächlich ergibt sich aber folgendes Bild: Von allen Patienten mit einer subnormalen WH-Konzentration erhielten drei Patienten 2,2; 4,0; und 2,6 mg Prednison / kg Woche und drei Patienten 0; 0(1,6 mg ACTH) und 1,2 mg Prednison / kg Woche.

Vermutlich wirken mehr Parameter auf die WH-Se-

kretion als nur die Corticosteroid-Dosis. Die gesamte Zeitdauer der Cortisontherapie scheint in unserem Patientengut keine Rolle zu spielen. Wenn auch viele Kinder zwischendurch, in einem Krankheitsschub, extrem hohe Cortisondosen erhielten, so konnte sich vermutlich die WH-Sekretion in den leichteren Krankheitsphasen unter einer geringeren Steroidmedikation erholen. Die Prednison dosis der meisten Kinder änderte sich in dem halben Jahr vor der WH-Bestimmung nicht oder nicht wesentlich.

Eine besonders starke WH-Hemmung durch einige besondere Präparate wie es Stempfeler u. Mitarb. (44) bei der Anwendung von 6-a-methyl-prednisolonacetat beobachteten, wäre theoretisch denkbar, v.a. bei der Verabreichung von Urbason-retard, doch ergibt sich aus den erfolgten Untersuchungen kein eindeutiger Anhalt für eine solche Annahme.

In manchen Arbeiten (11, 41, 49, 51) wurde darauf hingewiesen, daß mit geringeren Nebenwirkungen in der Glucocorticoidlangzeittherapie zu rechnen ist, wenn das Hormon jeden 2. Tag in einer Dosis gegeben wird als wenn es täglich und in mehreren kleinen Dosen verabreicht wird. Mit Ausnahme von Patient 1, der täglich Monocorten erhielt, waren alle anderen 12 Patienten auf eine alternierende Prednisonmedikation eingestellt.

Thompson u. Mitarb. (51) zeigten anhand von ICGH-Messungen an Erwachsenen, daß der WH-Gehalt im Plasma sowohl durch das Dosierungsmuster, - täglich oder an alternierenden Tagen verabreichte Corticosteroide, - wie auch durch den zeitlichen Abstand zwischen den Prednisongaben und der Blutentnahme beeinflußt werden kann. Sie ermittelten mehrmals die ICGH von 5 Frauen, die jeden 2. Tag

60 mg Prednison einzunehmen hatten, sowohl an dem Tag, an dem die 4. Dosis fällig war = on-day, wie am darauffolgenden Tag = off-day. Am on-day war die ICGH nur unbedeutend vermindert im Vergleich zur ICGH-Messung vor den Prednisongaben. Am off-day dagegen wurden signifikant verringerte WH-Werte ermittelt. Die Vermutung, daß sich die Hemmwirkung der Glucocorticoide erst nach einer gewissen Latenzzeit bemerkbar machen könnte, wird durch folgende Studien bestärkt:

Es gelang weder Sakuma u. Mitarb. (42) an Rhesusaffen durch Dexamethasoninfusionen den WH-Anstieg im ITT, noch Krieger u. Mitarb. (29), den nächtlichen WH-Anstieg von 4 gesunden Männern durch Hydrocortisoninfusionen zu supprimieren. Evans u. Mitarb. (13) dagegen erreichten durch Injektionen von 1 mg Depot-Synacthen 15 bis 16 Stunden vor Schlafbeginn einen stark geminderten nächtlichen WH-Anstieg und führten dies auf den erhöhten Cortisolspiegel im Blut am Tag vor und während des Schlafes zurück.

Möglicherweise reagiert jeder Mensch in individuell verschieden starkem Ausmaß auf Glucocorticoide. In den Ergebnissen von ITTs, an Gesunden durchgeführt, die kurzfristig hoch dosiert Corticosteroide bekamen, stimmten die Autoren (11, 14, 33) darin überein, daß jeweils ein Teil ihrer Untersuchten mit einem normalen WH-Anstieg reagierte und ein Teil eine Verminderung oder Hemmung des WH-Anstiegs zeigte.

Die grundsätzliche Überlegung von Thompson u. Mitarb. (51), daß der WH-Gehalt im Plasma bei einem Menschen schwankt je nach dem Zeitabstand zwischen Corticoidgabe und Blutentnahme, könnte auch auf das eigene Patientengut zutreffen. Die

Schwierigkeit in der Beurteilung der eigenen Patienten nach diesem Kriterium liegt in zwei Dingen: Erstens wurde jedes Kind im Gegensatz zu Thompson nur einmal einem ITT und einer 24-stündigen Blutentnahme unterzogen, so daß keine Vergleichsmöglichkeiten innerhalb eines Kindes bestehen. Zweitens ist die Interferenzwirkung der ACTH-Gaben zu berücksichtigen. 12 Patienten wurden mit Glucocorticoiden in Kombination mit ACTH-Injektionen behandelt. Bei fünf Patienten war zu Beginn oder während der 24-stündigen Blutentnahme die Verabreichung ihrer Prednisondosis fällig, drei Kinder erhielten zu Beginn der Profiluntersuchung eine ACTH-Injektion. Alle drei sind besonders zu erwähnen, da sie durch eine subnormale WH-Sekretion auffallen, sowohl im WH-Profil wie im ITT, der 24 Stunden nach den ACTH-Gaben durchgeführt wurde. Es handelt sich um Patient 7, der an den zwei vorangehenden Tagen die gleiche ACTH-Dosis bekam, und um die Patienten 11 und 16. Patient 7 hatte seit 43 Tagen überhaupt kein Prednison mehr erhalten, - dafür war seine ACTH-Wochendosis mit 1,6 mg sehr hoch. Während Patient 16 4 mg Prednison/kg Woche einnehmen mußte und seine schlechte WH-Produktion auf diesen Umstand zurückgeführt werden könnte, betrug die Prednisonwochendosis von Patient 11 nur 1,2 mg/kg, eine Dosis, bei der eigentlich keine Hemmwirkung auf die WH-Sekretion zu erwarten wäre.

In Anbetracht widersprüchlicher Meinungen über die Auswirkungen der ACTH-Langzeittherapie auf das Körperwachstum (16,34, 41, 49, 57) ist die Frage zu stellen, wie die ACTH-Therapie, im ganzen gesehen, die WH-Sekretion zu beeinflussen vermag. Während bei 12 Kindern, die zugleich Prednison

und ACTH bekamen, die Wirkung beider Hormone auf die WH-Sekretion nicht voneinander unterschieden werden können, müssen bei einigen Patienten, die auf alleinige ACTH-Behandlung eingestellt waren, widersprüchliche Ergebnisse festgestellt werden. Patient 7 war oben im Zusammenhang mit möglichen akuten ACTH-Wirkungen auf die WH-Sekretion erwähnt worden, - seine ICGH lag bei 0,7 ng/ml, sein Maximum im ITT blieb unter 5 ng/ml. Patientin 19 dagegen zeigte eine gute WH-Sekretion, die durchaus mit der von gesunden Kindern verglichen werden kann.

Auch in der Literatur werden widersprüchliche Ergebnisse vorgetragen. Daly u. Mitarb. (7) fanden signifikant verringerte WH-Maxima in ITTs von 10 Erwachsenen mit rheumatoider Arthritis, die täglich ACTH-Injektionen erhielten. Friedman u. Mitarb. (15) andererseits stellten normal oder überdurchschnittlich hohe WH-Maxima bei neun Kindern fest, die aus verschiedenen Indikationen 2 bis 10 Monate lang mit ACTH behandelt worden waren. Bei Sturge u. Mitarb. (49) dagegen fielen die ITTs von 20 Kindern mit M.Still annähernd gleich aus, ob in der Therapie nun keine, tägliche oder alternierende Prednisongaben oder alternierende ACTH-Injektionen vorgesehen waren.

III. Wachstumshormon und Grundkrankheit

Wenn auch die Verminderung oder Hemmung der WH-Sekretion in vielerlei Hinsicht mit der Glucocorticoid- und ACTH-Therapie in Zusammenhang gebracht werden kann, - die subnormale basale WH-Sekretion von Patient 8 (ICGH = 0,7 ng/ml) kann nicht mit der Hormontherapie erklärt werden, da Patient 8 weder Prednison noch ACTH bekommen hatte. Des wei-

teren fehlt eine Erklärung für die Tatsache, Daß viele Kinder trotz normaler WH-Sekretion nur geringe Wachstumsraten zeigten. So soll das Augenmerk auf das Krankheitsgeschehen selbst und auf die Ergebnisse von klinischen Verlaufsuntersuchungen über das Körperwachstum bei der rheumatoiden Arthritis und beim M.Still gelenkt werden.

Minderwuchs bei rheumatoider Arthritis und M. Still kommt auch ohne jegliche therapeutische Anwendung von NNR-Hormon-Präparaten oder ACTH vor und ist demnach allein durch den schweren Krankheitsprozeß verursacht (27, 41, 47). Der Minderwuchs ist in der Mehrzahl der Fälle ein proportionierter Minderwuchs, der den gesamten Körper gleichmäßig betrifft. Zwar wurden an den befallenen Gelenken - je nach Autor in verschiedener Häufigkeit - Skelettentwicklungsstörungen beobachtet wie beschleunigte oder verzögerte Entwicklung der Knochenkerne und Asymmetrien (4), die aber kaum für die allgemeine Wachstumshemmung verantwortlich gemacht werden können.

Butenandt u. Mitarb. (6) stellten 12 Wachstumsdiagramme von Kindern mit rheumatoider Arthritis und M.Still auf mit der Frage nach Zusammenhängen zwischen dem Körperwachstum der Kinder und ihrer Behandlung mit Corticosteroiden. Drei Dinge lassen sich aus den Diagrammen ableiten, die auch auf das in dieser Arbeit untersuchte Krankengut zutreffen:

1. Die Wachstumsretardierung setzte erst mit dem Beginn der Erkrankung ein.
2. Die Corticosteroidtherapie schien keine zusätzliche Wachstumshemmung zu bewirken. Die Wachstumsraten waren, egal ob mit oder ohne Corticosteroidbehandlung, gut oder schlecht.

3. Neben Phasen der starken Wachstumsdepression kamen bei den erkrankten Kindern auch Phasen mit altersentsprechenden oder überdurchschnittlich hohen Wachstumsraten vor, die in den meisten Fällen jedoch nicht ausreichten, um das Körpergrößendefizit aufzuholen. Zumindest in diesen Zeiträumen mußte eine ausreichend hohe WH-Sekretion stattgefunden haben.

Der Gedanke, daß nicht nur das Wachstum, sondern auch die WH-Sekretion zumindest zeitweise durch die Krankheit gehemmt wird, mag durch die Ergebnisse der WH-Untersuchung von Patient 8 bestärkt werden. Dieser war seit einem halben Jahr an M.Still erkrankt und war weder mit NNR-Hormon noch mit ACTH vorbehandelt. Die Krankheitsaktivität hatte sich bis zum Stadium I zum Zeitpunkt der WH-Untersuchung verschlechtert. Während im ITT ein normaler Anstieg des WH auf 21,9 ng/ml gemessen werden konnte, ist das WH-Profil mit einer ICGH von 0,7 ng/ml als nicht mehr ausreichend zu beurteilen. Die Schlußfolgerung liegt nahe, daß der schwere Krankheitsprozeß zu einer starken Hemmung der basalen WH-Sekretion über 24 Stunden führte, - auf welchem Weg bleibt unklar, - daß die Hypophyse aber noch auf starke Sekretionsstimuli wie der insulininduzierten Hypoglykämie reagieren konnte.

In krassem Gegensatz zu Patient 8 mit M.Still stehen die drei Patienten 6, 13 und 14, die an rheumatoider Arthritis erkrankt waren (Aktivitätsstadium III), und die gleichfalls ohne die Anwendung von Corticoiden und ACTH ausreichend behandelt werden konnten. Im ITT lagen die WH-Maxima zwischen 18,6 und 28,3 ng/ml. Die ICGH von Patientin 13 war mit 6,7 ng/ml außergewöhnlich hoch.

Im gesamten Krankengut fallen die Ergebnisse der WH-Untersuchung der Patienten mit Stillsyndrom wesentlich schlechter aus als die der Kinder mit rheumatoider Arthritis. Dies zeigt sich auch darin, daß fünf von acht Kindern mit Stillsyndrom, dagegen nur eines von 6 Kindern mit rheumatoider Arthritis eine subnormale WH-Sekretion haben. Die Kinder mit M.Still erhielten im Durchschnitt sehr viel mehr Glucocorticoide und ACTH als die Patienten mit rheumatoider Arthritis. Die Ergebnisse der WH-Untersuchungen bei Kindern beider Krankheitsgruppen mit vergleichbarer Prednison dosis differieren dagegen nicht sehr stark.

Es ist möglich, daß die Ursache der Hemmung der WH-Sekretion nicht oder nicht allein in der Hormontherapie liegt, sondern eher mit dem Krankheitsgeschehen in Verbindung gebracht werden muß. Dann wäre es verständlich, daß sich eine Verminderung der WH-Sekretion um so deutlicher zeigt, je schwerer die Krankheit in Erscheinung tritt.

IV. Ursachen der Wachstumshemmung

Die Ursache der Wachstumshemmung bei den Kindern bleibt auch nach der WH-Bestimmung unklar. Eine gehemmte WH-Sekretion kann die Ursache für das fehlende Wachstum sein, sie könnte andererseits auch die Folge desselben sein, - nach Art eines negativen feed-back, wenn sich die WH-Wirkung aus verschiedenen Gründen nicht entfalten kann, - und drittens können sich Wachstumshemmung und WH-Suppression unabhängig voneinander herausgebildet haben.

Bei subnormaler WH-Produktion ist schon als Folge davon kein Wachstum zu erwarten, - ausreichende WH-Produktion dagegen bedingt nicht

immer ausreichendes Wachstum, und andere Ursachen der Wachstumsheftung müssen diskutiert werden.

Von den sechs Patienten mit einer subnormalen basalen WH-Produktion zeigte Patient 7 überraschenderweise eine sehr gute Wachstumstendenz (Wachstumsrate 7,2 cm/Jahr). Er war 43 Tage vor dem Test von einer Corticosteroid- ACTH -Kombinationstherapie auf alleinige ACTH -Therapie umgestellt worden. Manche Untersucher sprechen der ACTH -Therapie einen wachstumsstimulierenden Effekt zu (16, 57) andere bestreiten dies (34, 41). Zutshi u. Mitarb. (57) beobachteten an ihren Patienten, daß der pubertäre Wachstumsschub unter einer mehrere Jahre dauernden und fortbestehenden Corticosteroidtherapie nicht zustande kam, daß er aber bei Umstellung auf ACTH -Therapie in der Pubertätszeit sehr wohl zu beobachten war. Möglicherweise trifft diese Beobachtung auf Patient 7 zu, der sich mit 16,2 Jahren im Pubertätsalter befand, aber noch keinen sekundären Geschlechtsmerkmale ausgebildet hatte. Patientin 19 - sie war 11,1 Jahre alt und gleichfalls nur mit ACTH behandelt - war trotz des hohen WH-Spiegels in ITT und Profil nur um 1,5 cm im vorangehenden Jahr gewachsen.

Dreizehn Patienten zeigten im ITT und / oder durch das WH-Profil eine WH-Sekretion, die dem unteren und mittleren Normbereich der gesunden Kinder entspricht. Trotzdem konnte bei vier Kindern überhaupt kein Wachstum festgestellt werden und sechs Patienten zeigten nur eine mäßige Wachstumstendenz. Für die Hemmung des linearen Wachstums gibt es mehrere Erklärungsmöglichkeiten: Durch Krankheitseinfluß sind Störungen in der Produktion oder Wirkungsweise des Somatomedins

(1, 2, 8, 9) möglich, das in Abhängigkeit vom Wachstumshormon in der Leber gebildet wird und dessen peripheres Wirkungsspektrum sich mit dem des Wachstumshormons deckt. Da bei M.Still häufig eine Leberbeteiligung (Hepatomegalie) vorhanden ist, könnte es sein, daß bei diesem Krankheitsbild die Somatomedinbildung und damit auch das Körperwachstum eingeschränkt ist, auch wenn der WH-Gehalt im Plasma im Normbereich liegt.

Es ist denkbar, daß das Wachstumshormon an einem durch den chronischen Krankheitsprozeß veränderten Erfolgsorgan seine Wirkung nicht entfalten kann. Mehrere Versuche, das Wachstum von Kindern, die an M.Still, rheumatoider Arthritis, Asthma oder nephrotischem Syndrom litten und über längere Zeit mit Corticoiden behandelt werden mußten, und die stark wachstumsretardiert waren, durch WH-Injektionen zu verbessern, blieben ohne den gewünschten Erfolg (31, 38, 54). Einige Autoren sprechen von Wirkungsantagonismus zwischen Wachstumshormon und Cortisol bei Patienten, die unter Corticosteroidtherapie stehen (31, 37, 42, 51). Weitere Untersuchungen zur Klärung dieser Fragen sind erforderlich.

Z U S A M M E N F A S S U N G

1. 19 Kinder mit rheumatoider Arthritis oder M. Still waren aufgrund ihres ausgeprägten Wachstumsrückstands ausgesucht. Die Therapie mit NNR-Hormonpräparaten und / oder ACTH war individuell zugeschnitten und uneinheitlich. 4 Patienten kamen ohne Hormontherapie aus.
2. Es wurde ein Insulintoleranztest (ITT) durchgeführt sowie ein Wachstumshormon(WH) -Profil aufgestellt: 4 x 6 Stunden hintereinander wurde kontinuierlich Blut abgenommen und die WH-Konzentration in jedem 6-Stunden-Sammelplasma bestimmt. Der Mittelwert dieser 4 einzelnen Profilwerte ergibt die ICGH (Integrated Concentration of Growth Hormone).
3. Der WH-Gehalt im Plasma wurde radioimmunologisch bestimmt.
4. Im Durchschnitt ist der maximale WH-Spiegel der Patienten im ITT mit $12,4 \pm 10,1$ ng/ml niedriger (fast signifikant) als der von gesunden Kindern mit $17,7 \pm 7,6$ ng/ml. Ein hoch signifikanter Unterschied zwischen beiden Kollektiven besteht bei der ICGH: $1,9 \pm 1,8$ ng/ml einerseits und $3,2 \pm 1,3$ ng/ml andererseits. Während die Profilwerte beider Gruppen in den Sammelzeiten von 8 - 14 und 2 - 8 Uhr kaum differieren, ergibt sich ein hoch signifikanter Unterschied in den Zeiten von 14 - 20 und 20 - 2 Uhr, da hier der Durchschnittswert der Patienten - im Gegensatz zu den gesunden Kindern - kaum ansteigt.
5. Bei 13 der 19 Patienten lag die WH-Sekretion im unteren und mittleren Normbereich; dabei bekamen 9 Kinder 0,3 bis 2,7 mg Prednison/kg Woche ($\bar{m} = 1,5$ mg), eines bekam ausschließlich ACTH und 3 Kinder erhielten keine Hormontherapie.

- 5 der 19 Patienten fielen durch ihre subnormale WH-Sekretion auf: im ITT wurden Maxima zwischen 2,3 und 4,9 ng/ml gemessen, - die ICGH überschritt bei keinem der 5 Kinder den Wert von 0,7 ng/ml. Sie erhielten 2,4; 0; 1,2; 4,0 und 2,6 mg Prednison/kg Woche. Der eine Patient bekam zwar kein Prednison, dafür aber 1,6 mg ACTH/Woche. Besonders zu erwähnen ist Patient 8, da sich seine Krankheit in einem hochaktiven Stadium befand und die Hormontherapie noch nicht begonnen hatte: guter WH-Anstieg im ITT auf 21,9 ng/ml, aber mit 0,7 ng/ml subnormale ICGH.
6. Zwischen WH-Sekretion und Prednisonwochendosis konnte keine signifikante Korrelation herausgearbeitet werden. Trotzdem liegt der Durchschnitt der WH-Konzentration bei den mit geringen Glucocorticoiddosen behandelten Kinder deutlich über dem der Kinder, die viel Corticoide einnehmen mußten.
 7. Eine Gegenüberstellung der beiden Krankheitsformen rheumatoide Arthritis und komplettes + inkomplettes Stillsyndrom bringt folgendes: die WH-Werte von Kindern, die mit vergleichbarer Corticosteroiddosis behandelt werden, unterscheiden sich nicht wesentlich voneinander. Der allgemein schwerere Krankheitsverlauf der Patienten mit Stillsyndrom, der die Verabreichung größerer Mengen an Corticosteroiden erforderlich macht, bringt es mit sich, daß die Ergebnisse der WH-Untersuchung der Stillkinder bedeutend schlechter ausfallen.
 8. Von 10 Kindern mit ausreichender WH-Sekretion war die Wachstumsrate bekannt. Der Längenzuwachs war nur bei 2 Kindern altersentsprechend, bei 5 Kindern schlecht (1,5 bis 3,6 cm/Jahr) und 3 Kinder waren im vorangehenden Jahr nicht gewachsen.

L I T E R A T U R

1. Advances in Human Growth Hormone Research. A Symposium. Baltimore, Md..Okt. 9-12, 1973
2. Almquist,S., Ikkos,D., Luft,R.: Studies on Sulphation Factor (SF) activity of human serum. Serum SF in hypopituitarism and acromegaly. Acta Endocrinol. 36, 577 (1961)
3. Blodget,F.M., Burgin,L., Jessoni,P., Gribetz,D., Talbot,N.D.: Effects of prolonged cortisone therapy on the statural growth, skeletal maturation and metabolic status of children. New Engl.J.Med. 254, 636 (1956)
4. Bojkinov,I., Katranuschkov,I.: Zur Stadieneinteilung der juvenilen rheumatoiden Arthritis. Mschr. Kinderheilk. 121, 145 (1973)
5. Butenandt,O.: Partieller Wachstumshormonmangel: Endogener Wachstumshormongehalt und Wirkung von exogen zugeführtem humanem Wachstumshormon. Klin. Wschr. 51, 266 (1973)
6. Butenandt,O., Knorr,D., Stoeber,E.: Die Ursachen der Wachstumshemmung bei der rheumatoiden Arthritis (primär-chronische Polyarthritits) im Kindesalter.Z.Rheumaforsch. 21, 280 (1962)
7. Daly,J.R., Glass,D.:Corticosteroid and growth hormone response to hypoglycemia in patients on long-term treatment with corticotrophin.Lancet,1971 I 476
8. Daughaday,W.H., Parker,M.L.: Sulphation Factor measurement as an acid in the recognition of pituitary dwarfism. J.Clin.Endocrinol. 23, 638 (1963)
9. Daughaday,H.W., Salmon jr.,W.D., Alexander,F.:Sulphation factor activity of sera from patients with pituitary disorders.J.Clin.Endocrinol.19, 743 (1959)
- 10.Dement,W., Kleitman,N.: Cyclic variations in EEG during sleep and their relations to eye movements,

- body motility and dreaming. *Electroenceph.Clin. Neurophysiol.* 9, 673 (1957)
11. Demura,R., Demura,H., Jino,M., Nunokawa,T., Miura,K.: Plasma growth hormone and plasma 11-OHCS in corticosteroid-treated patients. *Tohoku J.Exp.Med.* 100, 85 (1970)
 12. Eder,R.: Wachstumshormonbestimmung über 24 Stunden bei für ihr Alter zu kleinen praepubertären und für ihr Alter zu großen pubertären Kindern. *Inaug.Diss.München* 1974
 13. Evans,J.I., Glass,D., Daly,J.R., McLean,A.W.: The effect of Zn-Tetracosactrin on growth hormone release during sleep. *J.Clin.Endocrin.* 36, 36 (1973)
 14. Frantz,A.G., Rabkin,M.T.: Human growth hormone: clinical measurement, response to hypoglycemia and suppression by corticosteroids. *New Engl.J. Med.* 271, 1375 (1964)
 15. Friedman,M., Stimmler,S.: Effect of corticotrophin on growth hormone secretion in response to insulin-induced hypoglycemia in children. *Lancet* II, 1966 944
 16. Friedman,M., Strang, L.B.: Effect of long-term corticosteroids and corticotrophin on the growth of children. *Lancet*, 1966 II, 568
 17. Girard,I., Stahl,M., Bühler,U.: Stimulierung der WH-Sekretion bei Kindern unter ACTH-Belastung. *Schweiz.Med.Wschr.* 101, 930 (1971)
 18. Glick,S.M., Roth,J., Berson,S.A.: The regulation of growth hormone secretion, *Recent Progress in Hormone Research*, 21, 241 (1971)
 19. Gordon,F.: The management of juvenile rheumatoid arthritis. *Calif.Med.* 87, 244 (1957)
 20. Greenwood,F.C., Landon,J., Stamp,T.C.B.: The plasma sugar, free fatty acid, cortisol and growth hormone response to insulin. I. In control sub-

- jects. J.Clin.Invest. 45, 429 (1966)
21. Hall, K.: Effect of intravenous administration of human growth hormone on sulphation factor activity in serum of hypopituitary subjects. *Acta Endocrinol.* 56, 491 (1971)
22. Hartog, M., Graaflaar, M.A., Fraser, R.: Effect of corticosteroids on serum growth hormone. *Lancet*, 1964 II, 376
23. Henrichs, I., Illig, R., Hecker, A.: Wachstumshormonkonzentration während des ersten tiefen Nachtschlafes (EEG-Stadien D und E) bei 20 Kindern mit normalem Wachstum. *Helv. Paediat. Acta*, 26, 649 (1971)
24. Honda, Y., Takahashi, K., Takahashi, S., Azumi, K., Irie, M., Sakuma, M., Tsushima, T., Shizume, K.: Growth hormone secretion during nocturnal sleep in normal subjects. *J.Clin.Endocrinol.* 29, 20 (1969)
25. Hunter, W.M., Greenwood, F.C.: A radio-immuno-electrophoretic assay for human growth hormone. *Biochem.J.*, 91, 43 (1964)
26. Illig, R.: Wachstumshormonuntersuchung bei 225 Kindern mit Minderwuchs. *Schweiz. Med. Wschr.* 102, 760 (1972)
27. Illig, R., Stahl, M., Henrichs, I., Hecker, A.: Growth hormone release during slow-wave sleep. Comparison with insulin and arginine provocation in children with small stature. *Helv. Paediat. Acta*, 26, 655 (1971)
28. Kowarski, A., Thompson, R.G., Migeon, C.J., Blizzard, R.M.: Determination of integrated plasma concentration and true secretion rates of human growth hormone. *J.Clin.Endocrin.Metabol.* 32, 356 (1971)
29. Krieger, D.T., Albin, J., Paget, S., Glick, S.M.:

- Failure of suppression of nocturnal growth hormone rise by acute corticosteroid administration. *Norm.Met.Res.*, 4, 403 (1972)
30. Lam, C.N., Arneil, G.C.: Long-term dwarfing effects of corticosteroid treatment for childhood nephrosis. *Arch.Dis.Childh.*, 42, 598 (1968)
 31. Morris, H.G., Jorgensen, J.R., Elrick, H., Goldsmith, R.: Metabolic effects of AGH in corticosteroid-treated children. *J.Clin.Invest.*, 47, 436 (1968)
 32. Morris, H.G., Jorgensen, J.R., Jenkins, S.A.: Plasma growth hormone concentration in corticosteroid-treated children. *J.Clin.Invest.*, 47, 472 (1968)
 33. Neri, V., Bartorelli, A., Ambrosi, B., Beck Peccoz, P., Faglia, G.: Effect of corticotrophin on plasma growth hormone. *Lancet (Letters)*, 1970 II, 1287
 34. Norman, A.P., Sanders, S.: Effect of corticotrophin on skeletal maturation and linear growth in 6 patients with severe asthma. *Lancet*, 1969 I, 287
 35. Pantelakis, S.N., Sinaniotis, C.A., Sbirakis, S., Ikkos, D., Doxiadis, S.A.: Night and day growth hormone levels during treatment with corticosteroids and corticotrophin. *Arch.Dis.Childh.*, 47, 605 (1972)
 36. Parker, D.C., Sassin, F.J., Mace, J.W., Gotlin, R.W., Rossman, L.G.: Human growth hormone release during sleep: electroencephalographic correlation. *J. Clin.Endocrinol.*, 29, 871 (1969)
 37. Rajmann, E., Knorr, D., Stoeber, E., Kölle, G.: Bestimmung des Plasmacortisols bei ACTH-behandelten Kindern mit M. Still und rheumatoider Arthritis. *Z.Kinderheilk.*, 114, 69 (1973)
 38. Root, A.W., Bongiovanni, A.M., Eberlein, W.R.: Studies of the secretion and metabolic effects of human growth hormone in children with glucocorticoid-induced growth retardation. *J.Pediat.*, 75,

826 (1969)

39. Roth, J., Glick, S.M., Berson, S.A.: Hypoglycemia: A potent stimulus to secretion of human growth hormone. *Science*, 140, 987 (1963)
40. Sadeghi-Nejad, A., Senior, B.: Adrenal function, growth, and insulin in patients treated with corticosteroids on alternate days. *Pediatrics*, 43, 277 (1969)
41. Sanger, L.: Klinische Verlaufsuntersuchung der Wachstumsretardierung von Kindern mit rheumatoider Arthritis und Stillsyndrom. *Mschr. Kinderheilk.*, 122, 331 (1974)
42. Sakuma, M., Knobil, E.: Failure of high rates of glucocorticoid infusion to inhibit growth hormone secretion in the rhesus monkey. *Endocrinology*, 86, 895 (1970)
43. Soyka, L.F., Crawford, J.D.: Antagonism by cortisone of the linear growth induced in hypopituitary patients and hypophysectomized rats by human growth hormone. *J.Clin.Endocrinol.*, 25, 469 (1965)
44. Stempfel, R.S. jr., Sheikholeslam, B.M., Lebovitz, H.E., Allen, E., Franks, R.C.: Pituitary growth hormone suppression with low-dosage, long-acting corticosteroid administration. *J. Pediatrics*, 73, No. 5, 767 (1968)
45. Stoeber, E.: Die ACTH- und Cortisonanwendung beim rheumatischen Formenkreis. *Mschr. Kinderheilk.*, 108, 194 (1960)
46. Stoeber, E.: Bericht über das Rheumakolloquium an der Kinderklinik Garmisch-Partenkirchen vom 4. bis 5. September 1959. *Zs.f.Rheumaforsch.* 19, 357 (1960)
47. Stoeber, E., Kölle, G.: Klinik und Therapie der primär-chronischen Polyarthritis im Kindes-

- alter. Med.Klin., 51, 2197 (1956)
48. Stoeber, E., Kölle, G.: Die Nebennierenrinden-hormonbehandlung der rheumatoiden Arthritis und ihrer Syndrome im Kindesalter. Eine Sechs-Jahres-Übersicht. Zs.f.Rheumaforschg. 19, 231 (1960)
49. Sturge, R.A., Beardwell, C., Hartog, M., Wright, D., Ansell, B.M.: Cortisol and growth hormone secretion in relation to linear growth: Patients with Still's disease on different therapeutic regimens. Brit.Med.J., 1970 III, 547
50. Tanner, J.M., Whitehouse, R.H., Takaishi, M.: Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity and weight velocity: British Children, 1965. Arch.Dis.Childh., 41, 631 (1966)
51. Thompson, R.G., Rodriguez, A., Kowarski, A., Bliz-zard, R.M.: Growth hormone, metabolic clearance rates, integrated concentration and production rates in normal adults and the effect of pred-nisone. J.Clin.Invest., 51, 3193 (1972)
52. Thorn, G.W.: The effects of glucocorticoids upon growth and development. Schw.Med.Wschr. 100, 1625 (1970)
53. Vogt, D.: Über den gegenwärtigen Stand der Ak-zeleration in Bayern. Arch.Kinderheilk. 159, 141 (1959)
54. Ward, D.J., Hartog, M., Ansell, B.M.: Cortico-steroid-induced dwarfism in Still's disease treated with human growth hormone. Clinical and metabolic effects including hydroxyproline ex-cretion in two cases. Ann.Rheum.Dis., 25, No.5 416 (1966)
55. Westphal, O.: Human growth hormone. A methodo-logical and clinical study. ActaPaed.Scand., Suppl., 182, (1968)

56. Zahnd, R.G., Nadeau, A., von Mühlendahl, K.E.:
Effect of corticotrophin on plasma levels of
human growth hormone. *Lancet*, 1969 II, 1278
57. Zutshi, D.W., Friedman, M., Ansell, B.M.: Cor-
ticotrophin therapie in juvenile chronic poly-
arthritis (Still's disease) and effect on
growth. *Arch.Dis.Childh.*, 46, 591 (1971)

Die Untersuchungen waren im Rahmen des SFB 51,
Teilprojekt C 10, möglich.

Herrn Privatdozent Dr.O.Butenandt danke ich für
die Überlassung des Themas und einzelner Unter-
suchungsergebnisse sowie für seine Bereitschaft,
jederzeit mit Anregungen und Ratschlägen behilf-
lich zu sein.

Herrn Dr.Rajmann aus der Rheumakinderklinik Gar-
misch und meinem Mann möchte ich für die Hilfe
bei der praktischen Durchführung der Untersuchun-
gen danken.

Lebenslauf

Am 10. September 1950 wurde ich als 5. Kind des Konzertsängers Franz Kelch und seiner Frau Elisabeth Kelch, geb. Hasselwander, in München geboren.

1969 legte ich in München das Abitur ab.
Im Wintersemester 1969/70 begann ich an der Ludwig Maximilians - Universität in München mein Medizinstudium, das ich im Sommer 1975 mit dem medizinischen Staatsexamen beendete.
Seit April 1974 bin ich mit Dimitrios Clados verheiratet.

